

DOCKET NO.: 268267US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Junzo KAMEI, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/11615

INTERNATIONAL FILING DATE: September 11, 2003

FOR: ANTITUSSIVES

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313


Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	2002-275759	20 September 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/11615. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

Rec'd PCTO 18 MAR 2005
PCT/JPC3/11615

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

11.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年 9月20日

出願番号
Application Number: 特願2002-275759

[ST. 10/C]: [JP2002-275759]

出願人
Applicant(s): 株式会社ツムラ

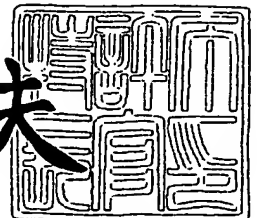
REC'D 30 OCT 2003	
WIPO	PCT

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月20日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3085892

【書類名】 特許願

【整理番号】 0210076

【提出日】 平成14年 9月20日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明の名称】 鎮咳薬

【請求項の数】 3

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市金沢区柴町 3 9 1 番地 マリンシティ 金沢
文庫 C - 5 0 4

【氏名】 亀井 淳三

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県稲敷郡阿見町吉原 3 5 8 6 株式会社ツムラ内

【氏名】 五十嵐 靖

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県稲敷郡阿見町吉原 3 5 8 6 株式会社ツムラ内

【氏名】 日比野 智子

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県稲敷郡阿見町吉原 3 5 8 6 株式会社ツムラ内

【氏名】 青木 勝之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区六番町 2 株式会社ツムラ内

【氏名】 大久保 亨

【特許出願人】

【識別番号】 000003665

【氏名又は名称】 株式会社ツムラ

【代理人】

【識別番号】 100086324

【弁理士】

【氏名又は名称】 小野 信夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100115842

【弁理士】

【氏名又は名称】 秦 正則

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 007375

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9710854

【包括委任状番号】 0007791

【プルーフの要否】 要

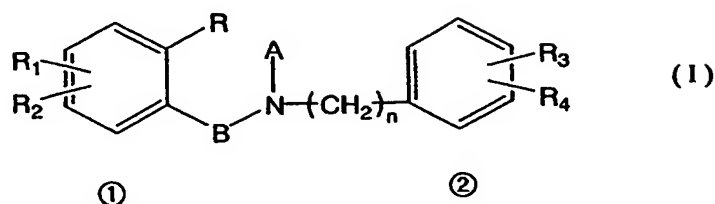
【書類名】 明細書

【発明の名称】 鎮咳薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次式 (I)

【化 1】

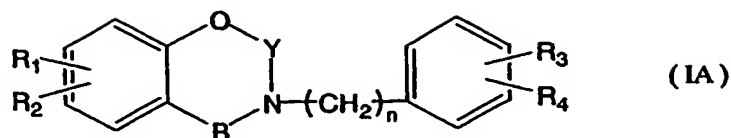


(式中、Aは、アルコシカルボニルアルキル基、カルボキシルアルキル基、ピリジルアルキル基、ピリジノキシドールアルキル基、キノリルアルキル基、インドリルアルキル基、ピロリジルアルキル基、フリルアルキル基、チエニルアルキル基、ピロリルアルキル基、イミダゾリルアルキル基、ピラゾリルアルキル基、チアゾリルアルキル基、アミノカルボニルアルキル基、シアノアルキル基、カルボキシルベンジル基を示し、Rは保護されていても良い水酸基を示すか、AとRが一緒になって酸素原子を含む6または7員環を形成し、Bは、カルボニル基またはスルホニル基を示し、R₁およびR₂は、水素原子、アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコシカルボニルアルキルオキシ基、カルボキシルアルキルオキシ基を示し、R₃およびR₄は、それぞれ独立して水素原子、アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコシカルボニルアルキルオキシ基、カルボキシルアルキルオキシ基、シアノアルキルオキシ基、アミノスルホニル基、ヒドロキシルアルキルオキシ基、アミノカルボニルアルキルオキシ基を示すか、これらが一緒になってアルキレンジオキシ基を示し、nは1または2の数を意味する)

で表される化合物または薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含有する鎮咳薬。

【請求項 2】 次式 (IA)

【化2】

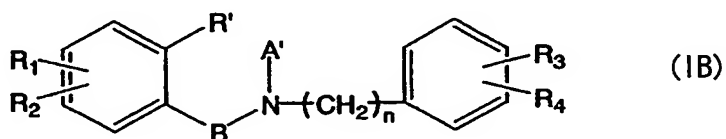


(式中、Bは、カルボニル基またはスルホニル基を示し、Yはメチレン基、エチレン基、カルボニル基またはメチレンカルボニル基を示し、R₁およびR₂は、水素原子、アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基を示し、R₃およびR₄は、それぞれ独立して水素原子、アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、シアノアルキルオキシ基、アミノスルホニル基、ヒドロキシアルキルオキシ基、アミノカルボニルアルキルオキシ基を示すか、これらが一緒になってアルキレンジオキシ基を示し、nは1または2の数を意味する)

で表される化合物。

【請求項3】 次式 (IB)

【化3】



(式中、A'は、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルキル基、ピリジルアルキル基、ピリジンオキシドールアルキル基、キノリルアルキル基、インドリルアルキル基、ピロリジルアルキル基、フリルアルキル基、チエニルアルキル基、ピロリルアルキル基、イミダゾリルアルキル基、ピラゾリルアルキル基、チアゾリルアルキル基、アミノカルボニルアルキル基、シアノアルキル基、カルボキシベンジル基を示し、Bは、カルボニル基またはスルホニル基を示し、R'は、保護されていても良い水酸基を、R₁およびR₂は、水素原子、アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシカ

ルボニルアルキルオキシ基、カルボキシルアルキルオキシ基を、 R_3 および R_4 は、それぞれ独立して水素原子、アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、カルボキシルアルキルオキシ基、シアノアルキルオキシ基、アミノスルホニル基、ヒドロキシアルキルオキシ基、アミノカルボニルアルキルオキシ基を示すか、これらが一緒になってアルキレンジオキシ基を示し、 n は1または2の数を意味する)で表される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、鎮咳薬に関し、更に詳細には強力な鎮咳作用を有する鎮咳薬およびこれに使用しうる化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】

鎮咳薬は、かぜ症候群、気管支炎、肺炎などの呼吸器疾患に伴う咳嗽の治療に広くに用いられており、咳中枢に作用する中枢性鎮咳薬と、咳の刺激を伝える求心路または中枢からの興奮を伝える遠心路を末梢（気道、肺あるいは呼吸筋など）において遮断すると考えられている末梢性鎮咳薬に分類される。しかし、現在用いられている薬剤は、ほとんどが中枢性のものである。

【0003】

中枢性鎮咳薬は、さらに麻薬性と非麻薬性に分類される。麻薬性鎮咳薬としてはリン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン等が、非麻薬性鎮咳薬としては、ヒベンズ酸ジペピジン、臭化水素酸デキストロメトルファン等の化合物が知られている。

【0004】

このうち、麻薬性鎮咳薬は、鎮咳作用は強いが、便秘、悪心・嘔吐、頭痛、眠気などの副作用も認められ、連日投与によって耐性、依存性を生じるという問題もある。また、非麻薬性鎮咳薬は、耐性、依存性が無く副作用が弱いといわれているが、咳中枢以外への影響は避けられず、眠気、めまい、頭痛などの副作用を

生じる場合があり、鎮咳作用も麻薬性鎮咳薬に比べて不十分である。

【0005】

従って、強力な鎮咳作用を有しながら中枢性の副作用がほとんど無い、末梢性の鎮咳作用を有する物質の提供が求められているが、このような物質はほとんど報告されていないのが実情であった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記実情に鑑みなされたものであり、鎮咳作用を有する化合物、特に末梢性鎮咳作用を有する新しい化合物の提供をその課題とするものである。

【0007】

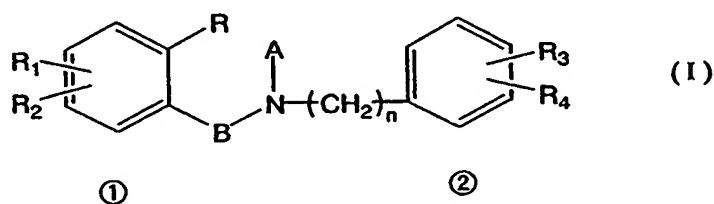
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決すべく、優れた鎮咳作用を有する化合物を得るべく、数多くの化合物を合成し、検索を行っていたところ、一定の構造を有する化合物は鎮咳作用を有し、その中には中枢性の副作用のない末梢性鎮咳作用を有するものが含まれていることを見出し、本発明を完成した。

【0008】

すなわち本発明は、次式 (I)

【化4】



(式中、Aは、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルキル基、ピリジルアルキル基、ピリジンオキシドールアルキル基、キノリルアルキル基、インドリルアルキル基、ピロリジルアルキル基、フリルアルキル基、チエニルアルキル基、ピロリルアルキル基、イミダゾリルアルキル基、ピラゾリルアルキル基、チアゾリルアルキル基、アミノカルボニルアルキル基、シアノアルキル基、カルボキシベンジル基を示し、Rは保護されていても良い水酸基を示すか、A

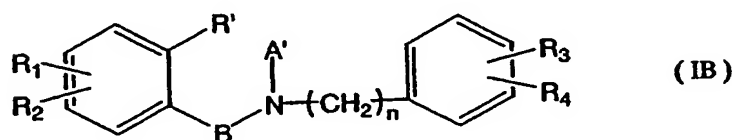
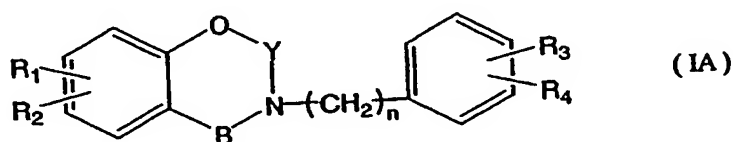
とRが一緒になって酸素原子を含む6または7員環を形成し、Bは、カルボニル基またはスルホニル基を示し、R₁およびR₂は、水素原子、アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基を示し、R₃およびR₄は、それぞれ独立して水素原子、アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、シアノアルキルオキシ基、アミノスルホニル基、ヒドロキシアルキルオキシ基、アミノカルボニルアルキルオキシ基を示すか、これらが一緒になってアルキレンジオキシ基を示し、nは1または2の数を意味する)で表される化合物または薬理的に許容されるその塩を有効成分として含有する鎮咳薬を提供するものである。

【0009】

また本発明は、次式 (IA) または (IB) で表される新規化合物を提供するものである。

【0010】

【化5】



(式中、Yは、メチレン基、エチレン基、カルボニル基またはメチレンカルボニル基を示し、R'は、保護されていても良い水酸基を、A'は、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルキル基、ピリジルアルキル基、ピリジンオキシドールアルキル基、キノリルアルキル基、インドリルアルキル基、ピロリジルアルキル基、フリルアルキル基、チエニルアルキル基、ピロリルアルキル基、イ

ミダゾリルアルキル基、ピラゾリルアルキル基、チアゾリルアルキル基、アミノカルボニルアルキル基、シアノアルキル基、カルボキシルベンジル基をを示し、B、R₁、R₂、R₃、R₄およびnはそれぞれ前記した意味を有する)

【0011】

【発明の実施の形態】

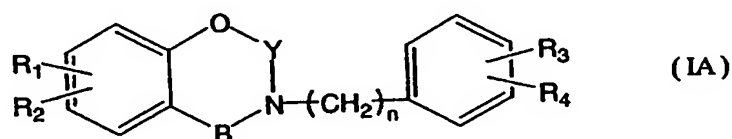
本発明の式(I)で表される化合物には、一部公知の化合物も含まれるが、大部分は新規な化合物である。

【0012】

上記化合物(I)に含まれる新規化合物は、大きく上記式(IA)および(I B)で示される次の2群に分けることができる。

【0013】

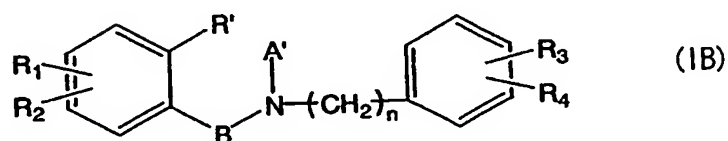
【化6】



(式中、B、R₁、R₂、R₃、R₄、Yおよびnはそれぞれ前記した意味を有する

【0014】

【化7】



(式中、A'、B、R'、R₁、R₂、R₃、R₄およびnはそれぞれ前記した意味を有する)

【0015】

上記式(IA)および(IB)において、アルコキシ基としては、エトキシ基、メトキシ基等の炭素数1から4程度の置換されていても良い低級アルコキシ基が好ましく、アルキル基としても、メチル基、エチル基等の炭素数1から4程度

の置換されていても良い低級アルキル基が好ましい。これらの置換基としては、メチル基や、フルオロ原子、クロロ原子等のハロゲン原子が好ましい。また、アルキレンジオキシ基としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等が好ましい。

【0016】

更に、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルキル基、ピリジルアルキル基、ピリジノキシドールアルキル基、アミノカルボニルアルキル基等におけるアルコキシ基やアルキル基も、上記に準じた、炭素数1から4程度の低級アルコキシ基や低級アルキル基が好ましい。

【0017】

また、水酸基を保護するための保護基としては、ベンジル基、低級アルキル基、アセチル基等が挙げられる。

【0018】

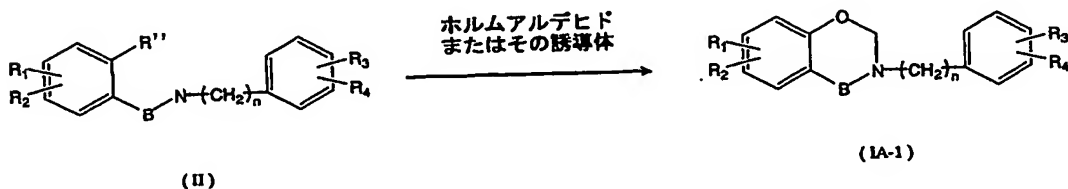
上記の式 (I A) および (I B) 化合物は、例えば、次に記載する反応式に従って製造される。

【0019】

(a) 式 (I A) 中、基 Y がメチレンである化合物 (I A-1) は、例えば、次の式に従い、式 (II) で表される化合物に、ホルムアルデヒドやその誘導体 (例えば、パラホルムアルデヒド、ジメトキシメタン) を反応させることにより得ることができる。

【0020】

【化8】



(式中、R'' は水酸基を示し、B、R₁、R₂、R₃、R₄およびnはそれぞれ前記した意味を有する)

【0021】

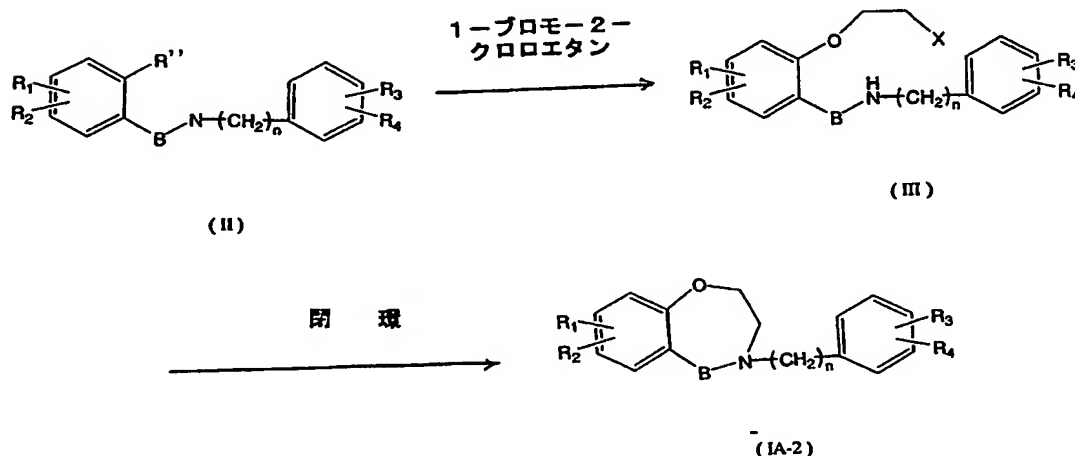
上記の反応は、1モルの化合物(II)に対し、1から100モルのホルムアルデヒド若しくはその誘導体を使用し、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、DMF、DMSO、1、4-ジオキサン等の溶媒の存在または不存在下、-50℃から100℃の温度で、パラトルエンスルホン酸、硫酸等の酸を用いて環化させることにより実施される。

【0022】

(b) 式(IA)中、基Yがエチレンである化合物(IA-2)は、例えば、次の式に従い、式(II)で表される化合物に、1-ブロモ-2-クロロエタン等を反応させて化合物(III)とし、その後閉環することにより得ることができる。

【0023】

【化9】



(式中、Xはハロゲン原子を示し、B、 R'' 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 およびnはそれぞれ前記した意味を有する)

【0024】

上記の反応は、1モルの化合物(II)に対し、1から10モルの1-ブロモ-2-クロロエタン等の化合物を使用し、アセトン、DMF、DMSO、トルエン等の溶媒の存在下、-50℃から150℃の温度で反応させた後、-50℃から

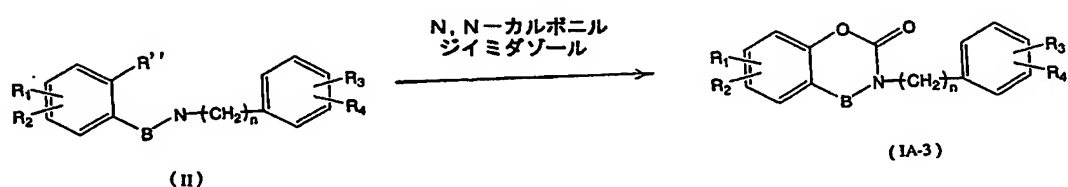
150℃の温度で、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の塩基を用いて閉環させることにより実施される。

【0025】

(c) 式 (IA) 中、基 Y がカルボニルである化合物 (IA-3) は、例えば、次の式に従い、式 (II) で表される化合物に、N, N-カルボニルジイミダゾール等を反応させることにより得られる。

【0026】

【化10】



(式中、B、R''、R₁、R₂、R₃、R₄、X および n はそれぞれ前記した意味を有する)

【0027】

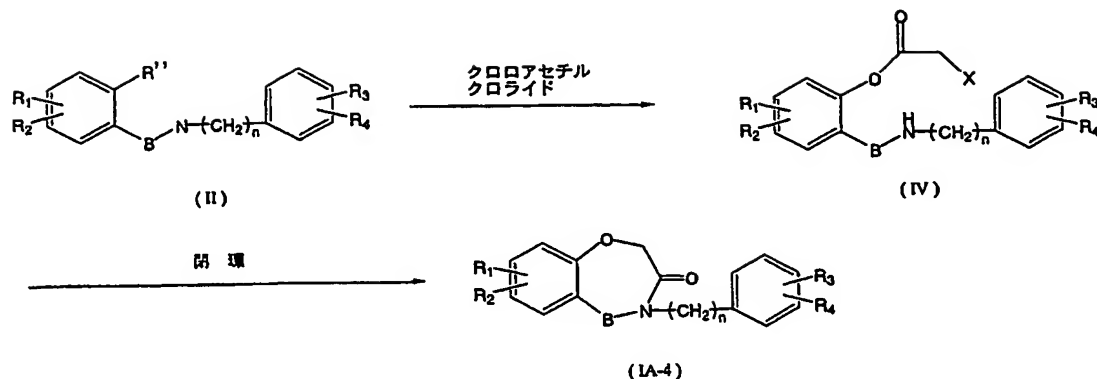
上記の反応は、1モルの化合物 (II) に対し、1 から 10 モルの N, N-カルボニルジイミダゾール等の化合物を使用し、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、DMF、DMSO等の溶媒の存在または不存在下、-50℃から150℃で、環化させることにより実施される。

【0028】

(d) 式 (IA) 中、基 Y がエチレンカルボニル (-CH₂CO-) である化合物 (IA-4) は、例えば、次の式に従い、式 (II) で表される化合物に、クロロアセチルクロライド等を反応させて化合物 (IV) とし、次いでこれを閉環せしめることにより得ることができる。

【0029】

【化11】



(式中、R' は水酸基を示し、B、R₁、R₂、R₃、R₄およびnはそれぞれ前記した意味を有する)

【0030】

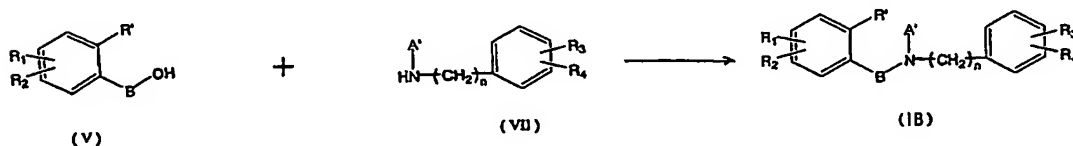
上記の反応は、1モルの化合物(II)に対し、1から10モルのクロロアセチルクロライド等の化合物を使用し、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、DMF、DMSO等の溶媒の存在または不存在下、-50℃から150℃の温度で反応させた後、0℃から100℃の温度で炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基を用いて閉環させることにより実施される。

【0031】

(e) 式(IB)で表される化合物は、式(V)で表される化合物またはその反応性誘導体と式(VII)で表されるジ置換アミン化合物を反応させ、必要によりその置換基を変換することにより製造される。

【0032】

【化12】



(式中、A'、B、R'、R₁、R₂、R₃、R₄およびnはそれぞれ前記した意味を

有する)

上記反応は、1モルの化合物(V)に対し、1から10モルのジ置換アミン(VII)を、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、DMF等の溶媒の存在または不存在下、-50℃から150℃で縮合することにより実施される。

【0033】

以上の方法により得られた化合物は、一般的な処理手段、例えば、再結晶や、種々のクロマトグラフィー等の手段により精製された後、必要によりその塩とされ、鎮咳薬として使用される。

【0034】

式(I)で表される化合物を含有する、本発明鎮咳薬の投与形態は、特に限定されず、一般的な医薬の投与形態から適宜選択することができる。このような投与形態の例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤または液剤のような経口剤、または注射剤、坐剤、吸入剤等の非経口剤が挙げられる。

【0035】

本発明鎮咳薬の投与方法としては経口投与が最も好ましく、この場合の製剤中の化合物(I)の投与量としては、患者の年齢、性別、体重または疾患の程度により異なるが、通常、成人に対して、1日あたり1~100mgの範囲であり、これを1日数回に分けて投与するのが好ましい。

【0036】

経口投与に適する固形経口剤の調製は、本発明化合物を単独で使用するか、あるいは、例えば、デンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチまたは無機塩類のような賦形剤を用いて常法に従って製造することができる。前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤または香料等を適宜選択して使用することができる。

【0037】

この固形経口剤の調製において使用される結合剤としては、デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロー

ス、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはマクロゴールを例示できる。また、崩壊剤としては、デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースまたは低置換ヒドロキシプロピルセルロースを例示できる。更に、界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステルまたはポリソルベート 80 を例示できる。

【0038】

更にまた、滑沢剤としては、タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウムまたはポリエチレングリコールを、流動性促進剤としては、軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウムまたはケイ酸マグネシウムをそれぞれ例示できる。

【0039】

さらに、本発明の鎮咳薬は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤またはエリキシル剤の液状経口剤として投与することができる。このような剤形の場合には、矯味矯臭剤または着色剤を含有してもよい。

【0040】

一方、本発明の鎮咳薬は非経口剤とすることもできる。この場合の化合物 (I) の投与量は、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常、成人に対して 1 日あたり 1 ~ 300 mg の範囲内であり、この投与量を、静注、点滴静注、皮下注射または筋肉注射により投与するのが好ましい。

【0041】

非経口剤の調製に当たっては、化合物 (I) を適当な希釈剤で希釈して用いることができる。希釈剤としては、一般に、注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールを用いることができる。非経口剤には、さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤または安定剤を加えてもよい。

【0042】

これらのうち、特に、注射剤は、保存安定性の観点から、バイアル等に充填後

冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去して、凍結乾燥物として保存し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製して用いることもできる。注射剤には、さらに必要に応じて、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えてもよい。

【0043】

その他の非経口剤としては、例えば、外用液剤、軟膏等の塗布剤または直腸内投与のための坐剤が挙げられ、これらの製剤は常法に従って製造することができる。

【0044】

以上説明したように本発明の鎮咳薬は、かぜ症候群、気管支炎、肺炎などの呼吸器疾患に伴う咳嗽の治療に幅広く応用される。

【0045】

【実施例】

次に、製造例、および試験例を挙げ、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらに何ら制約されるものではない。

【0046】

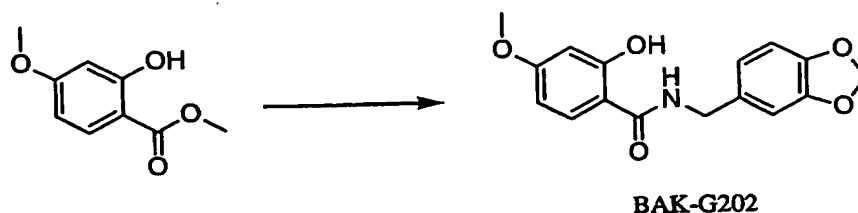
製造例 1

2-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]ベンズアミドの合成:

4-メトキシサリチル酸メチルエステル 3.12 g (17.1 mmol)、ピペロニルアミン 4.3 mL (34.3 mmol)を、150℃で3時間攪拌した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製し、表題化合物（BAK-G202）1.96 g（収率38%）を得た。

【0047】

【化13】



【0048】

 ^1H -NMR (CDCl_3) δ :

3.81 (s, 3H), 4.51 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.31 (brs, 1H), 6.38 (dd, $J=2.5$, 8.9 Hz , 1H), 6.75–6.85 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 12.63 (s, 1H).

EI-MS m/z : 301 (M^+).

【0049】

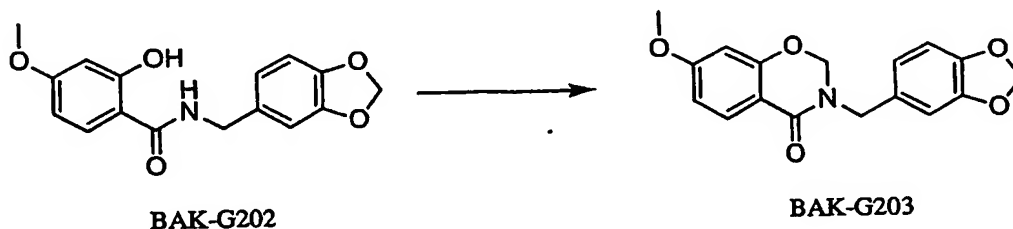
製造例 2

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-3-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オンの合成:

製造例1で得たBAK-G202 209.9 mg (0.697 mmol)、パラホルムアルデヒド 105 mg (3.49 mmol)、パラトルエンスルホン酸1水和物 132 mg (0.697 mmol)、ジクロロメタン 4 mLを、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、表題化合物 (BAK-G203) 59.9 mg (収率27%) を得た。

【0050】

【化14】



【0051】

 ^1H -NMR (CDCl_3) δ :

3.83 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 5.09 (s, 2H),
5.95 (s, 2H), 6.43 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.67
(dd, $J=2.4, 8.7$ Hz, 1H), 6.75-6.85 (m, 3H),
7.93 (d, $J=8.7$ Hz, 1H).

EI-MS m/z : 313 (M^+).

【0052】

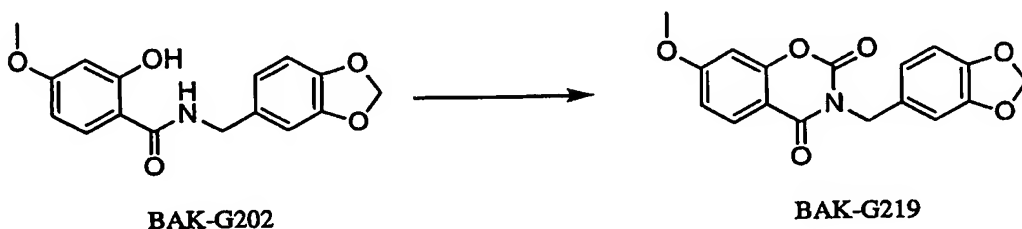
製造例 3

7-メトキシ-3-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-2H-1,3-
-ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例1で得たBAK-G202 221.7mg (0.737mmol)、1,
1'-カルボニルジイミダゾール 179mg (1.10mmol)、ジクロロメタ
ン 4mLを、氷冷下1時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽
出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:ヘキサン=2:1) で精製し、表
題化合物 (BAK-G219) 202.6mg (収率84%) を得た。

【0053】

【化15】



【0054】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.89 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 5.92 (s, 2H),
6.68 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.5$ Hz,
1H), 6.88 (d, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.00-7.05
(m, 2H), 7.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H).

EI-MS m/z : 327 (M^+).

【0055】

製造例 4

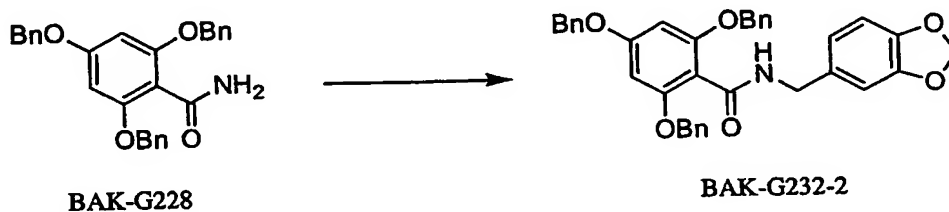
2, 4, 6-トリス(ベンジルオキシ)-N-[3, 4-(メチレンジオキシ)ベンジル]ベンズアミドの合成:

2, 4, 6-トリ(ベンジルオキシ)ベンズアミド 460 mg (1.05 mmol) およびトルエン 10 mL に、水素化ナトリウム (60% オイル) 84 mg (2.1 mmol) を加え、100℃で30分間攪拌した。ここにピペロニルクロライド 0.2 mL を加え、100℃で更に2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、表題化合物 (BAK-G232-2) 256.2 mg (収率 43%) を得た。

。

【0056】

【化16】



【0057】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

4.49 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.05 (s, 4H), 5.89 (s, 2H), 5.95 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.23 (s, 2H), 6.54 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.69 (dd, $J = 1.6, 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.25–7.45 (m, 15H).

EI-MS m/z : 573 (M^+).

【0058】

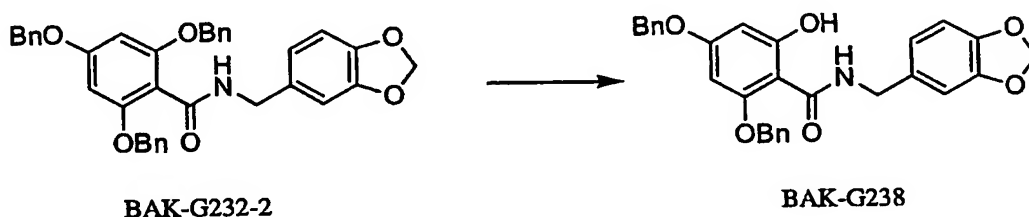
製造例 5

2,4-ビス(ベンジルオキシ)-6-ヒドロキシ-N-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]ベンズアミドの合成:

製造例4で得たBAK-G232-2 284 mg (0.495 mmol) および1,4-ジオキサン 10 mLに、濃塩酸 1 mLを加え、80℃で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、表題化合物(BAK-G238) 143.1 mg (収率60%)を得た。

【0059】

【化17】



【0060】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

4.34 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.13 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.50-6.60 (m, 2H), 6.66 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.25-7.45 (m, 10H), 8.37 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 14.29 (s, 1H).

EI-MS m/z : 483 (M^+).

【0061】

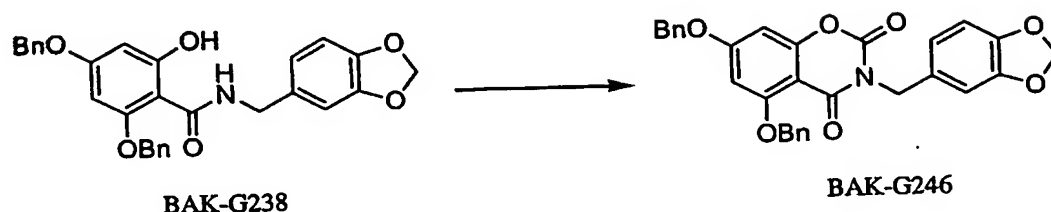
製造例 6

5,7-ビス(ベンジルオキシ)-3-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-2H-1,3-ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例 3 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G246) を収率 62% で得た。

【0062】

【化18】



【0063】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

5.06 (s, 4H), 5.22 (s, 2H), 5.91 (s, 2H),
6.37 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J=2.2\text{ Hz}$,
1H), 6.74 (dd, $J=0.9, 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.00–
7.10 (m, 2H), 7.30–7.55 (m, 10H).

EI-MS m/z : 509 (M^+).

【0064】

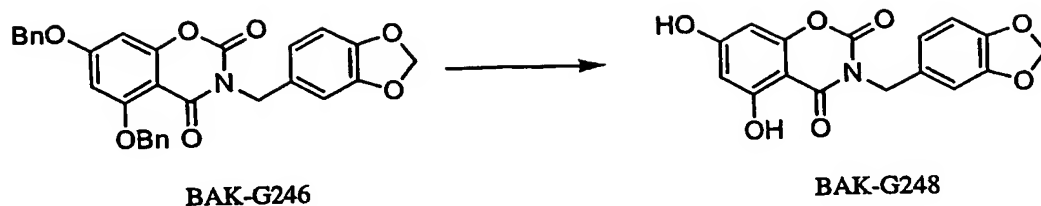
製造例 7

5,7-ジヒドロキシ-3-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-2H-
-1,3-ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例 6 で得た BAK-G246 45 mg (0.088 mmol)、酢酸エチ
ル 10 mL および 10% Pd-C 5 mg を、水素雰囲気下で 6 時間攪拌した。
反応液をセライト濾過後、濃縮し、表題化合物 (BAK-G248) 26.8 m
g (収率 92%) を得た。

【0065】

【化19】



【0066】

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6) δ :

5.02 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.24 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 10.95 (s, 1H).

EI-MS m/z : 329 (M^+).

【0067】

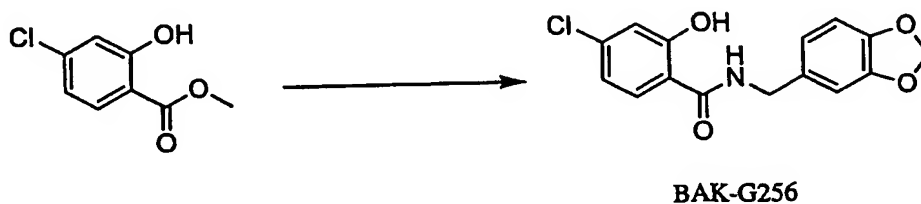
製造例 8

4-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]ベンズアミドの合成:

製造例1と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G256) を収率49%で得た。

【0068】

【化20】



【0069】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

4.52 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.42 (br s, 1H), 6.75-6.85 (m, 4H), 7.01 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 12.48 (s, 1H).

EI-MS m/z : 305 (M^+).

【0070】

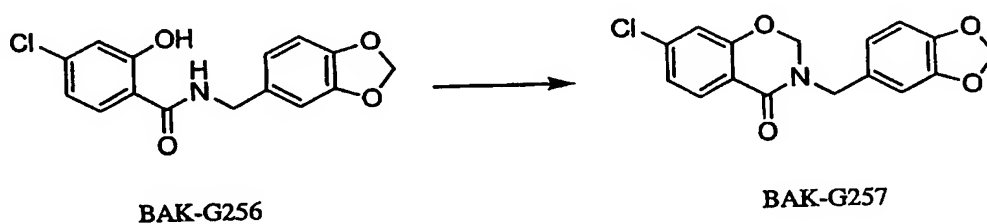
製造例 9

7-クロロ-2,3-ジヒドロ-3-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オンの合成:

製造例2と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G257) を収率91%で得た。

【0071】

【化21】



【0072】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

4.65 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.75-6.85 (m, 3H), 6.98 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=1.9, 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 317 (M^+).

【0073】

製造例 10

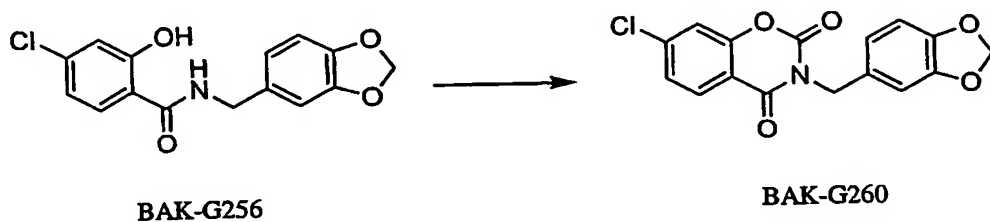
7-クロロ-3-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-2H-1,3-

ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例3と同様の方法で、表題化合物(BAK-G260)を収率93%で得た。

【0074】

【化22】



【0075】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

5.09 (s, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.75 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.29 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=1.9, 8.3\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 331 (M^+).

【0076】

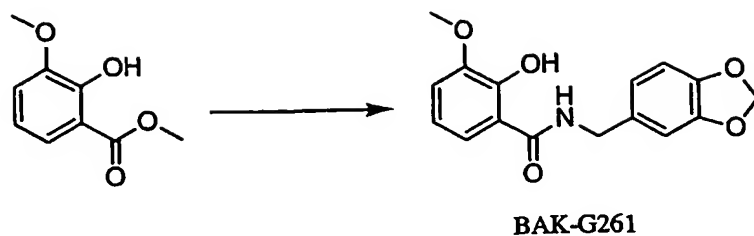
製造例 11

2-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]ベンズアミドの合成:

製造例1と同様の方法で、表題化合物(BAK-G261)を収率52%で得た。

【0077】

【化23】



【0078】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.90 (s, 3H), 4.54 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.70–6.85 (m, 5H), 6.98 (dd, $J=1.4$, 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=1.4, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 11.70 (s, 1H).

EI-MS m/z : 301 (M^+).

【0079】

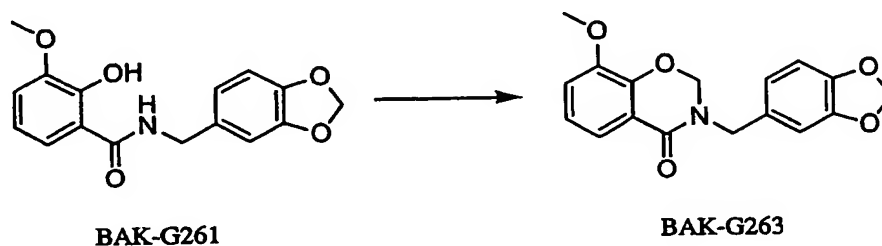
製造例 12

2,3-ジヒドロ-8-メトキシ-3-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オンの合成:

製造例2と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G263) を収率97%で得た。

【0080】

【化24】



【0081】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.89 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 5.16 (s, 2H),
5.94 (s, 2H), 6.70-6.85 (m, 3H), 7.00-7.15
(m, 2H), 7.61 (dd, $J=2.7, 6.6\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 313 (M^+).

【0082】

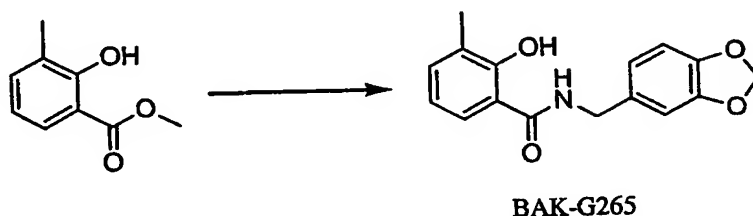
製造例 13

2-ヒドロキシ-3-メチル-N-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジ
ル]ベンズアミドの合成:

製造例1と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G265) を収率46%で得
た。

【0083】

【化25】



【0084】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.27 (s, 3H), 4.53 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 5.96 (s,
2H), 6.48 (brs, 1H), 6.65-6.85 (m, 4H),
7.10-7.30 (m, 2H), 12.51 (s, 1H).

EI-MS m/z : 285 (M^+).

【0085】

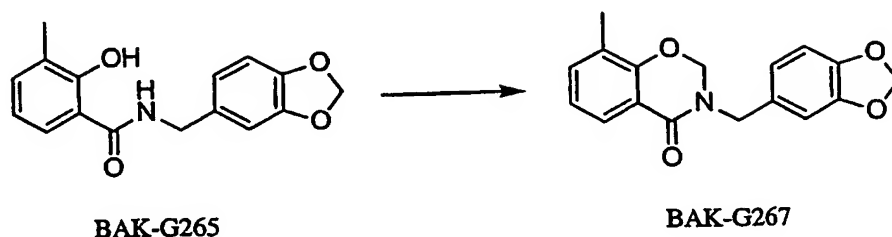
製造例 14

2,3-ジヒドロ-8-メチル-3-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジ
ル]-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オンの合成:

製造例 2 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G267) を収率 82% で得た。

【0086】

【化26】



【0087】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.21 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 5.12 (s, 2H),
5.95 (s, 2H), 6.70–6.85 (m, 3H), 7.02 (t, J =
7.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 1.4, 7.7 Hz, 1H),
7.85 (dd, J = 1.4, 7.7 Hz, 1H).

EI-MS m/z : 297 (M^+).

【0088】

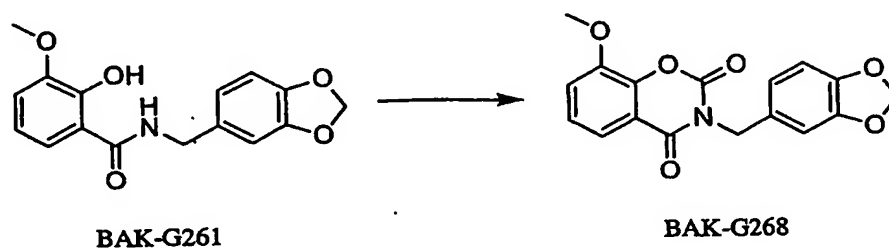
製造例 15

8-メトキシ-3-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-2H-1,3-
-ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例 3 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G268) を収率 94% で得た。

【0089】

【化27】



【0090】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.95 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.92 (s, 2H),
6.74 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.00–7.05 (m, 2H),
7.15–7.35 (m, 2H), 7.63 (dd, $J=1.9, 7.5\text{ Hz}$,
1H).

EI-MS m/z : 327 (M^+).

【0091】

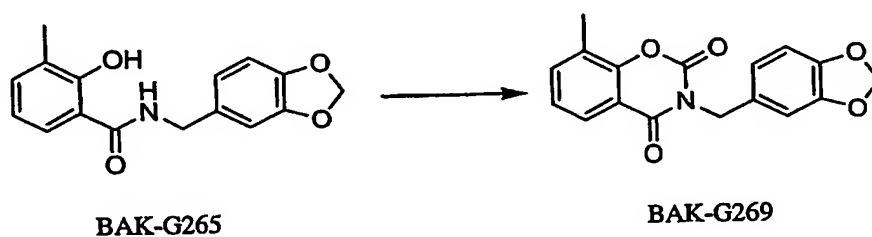
製造例 16

8-メチル-3-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-2H-1,3-
ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例3と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G269) を収率93%で得た。

【0092】

【化28】



【0093】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.41 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 5.92 (s, 2H),
6.75 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.00–7.10 (m, 2H),
7.24 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=1.4, 7.3\text{ Hz}$, 1H),
7.92 (dd, $J=1.4, 7.3\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 311 (M^+).

【0094】

製造例 17

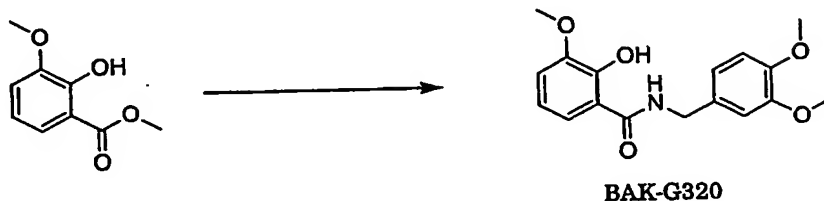
N-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-ヒドロキシ-3-メトキシベン

ズアミドの合成:

製造例1と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G320) を収率51%で得た。

【0095】

【化29】



【0096】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.57 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 6.75–6.95 (m, 5H), 6.98 (dd, $J=1.4, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=1.4, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 11.81 (s, 1H).

 $\text{EI-MS } m/z$: 317 (M^+).

【0097】

製造例 18

5-クロロ-N-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-ヒドロキシベンズ

アミドの合成:

製造例1と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G332) を収率79%で得た。

【0098】

【化30】



BAK-G332

【0099】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.89 (s, 6H), 4.56 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 2H), 6.44 (br s, 1H), 6.80–6.90 (m, 3H), 6.95 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=2.5, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 12.24 (s, 1H).

EI-MS m/z : 321 (M^+).

【0100】

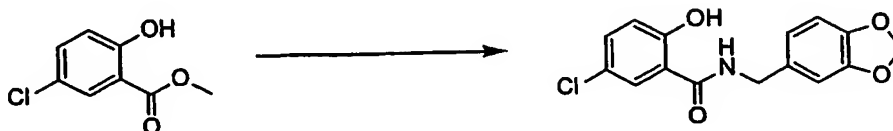
製造例 19

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]ベンズアミドの合成:

製造例1と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G293) を収率26%で得た。

【0101】

【化31】



BAK-G293

【0102】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

4.53 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.43

(b r s, 1 H), 6.80-6.85 (m, 3 H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.25-7.40 (m, 2 H), 12.22 (s, 1 H).

E I-MS m/z: 305 (M⁺).

【0103】

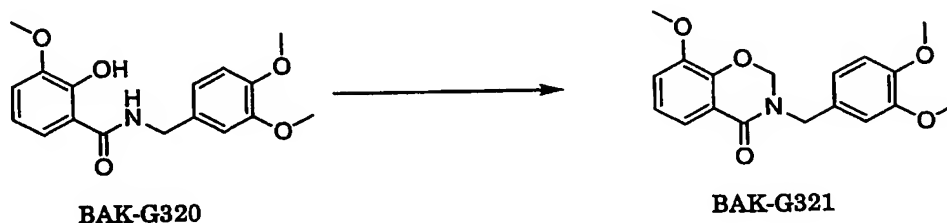
製造例 20

3-(3,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-8-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オンの合成:

製造例2と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G321) を収率94%で得た。

【0104】

【化32】



【0105】

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

3.86 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.70 (s, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 6.80-6.90 (m, 3 H), 7.00-7.15 (m, 2 H), 7.62 (dd, J = 2.7, 6.7 Hz, 1 H).

E I-MS m/z: 329 (M⁺).

【0106】

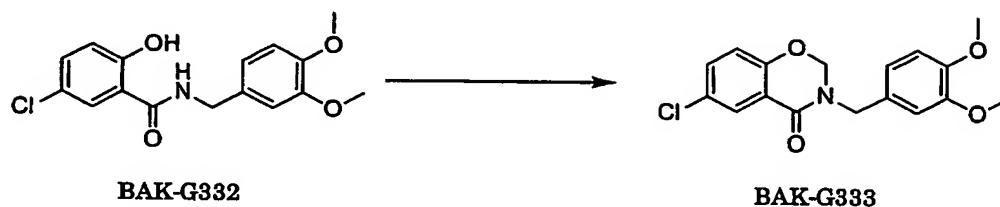
製造例 21

6-クロロ-3-(3,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オンの合成:

製造例 2 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G333) を収率 72% で得た。

【0107】

【化33】



【0108】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.69 (s, 2H),
5.10 (s, 2H), 6.80–6.90 (m, 3H), 6.91 (d, J =
8.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 2.6, 8.7 Hz, 1H),
7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H).

EI-MS m/z : 333 (M^+).

【0109】

製造例 22

6-クロロ-2,3-ジヒドロ-3-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジ
ル]-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オンの合成:

製造例 2 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G330) を収率 94% で得た。

【0110】

【化34】



【0111】

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

4.65 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.95 (s, 2H),
 6.75-6.85 (m, 3H), 6.90 (d, J=8.7 Hz, 1H),
 7.39 (dd, J=2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.6
 Hz, 1H).

EI-MS m/z: 317 (M⁺).

【0112】

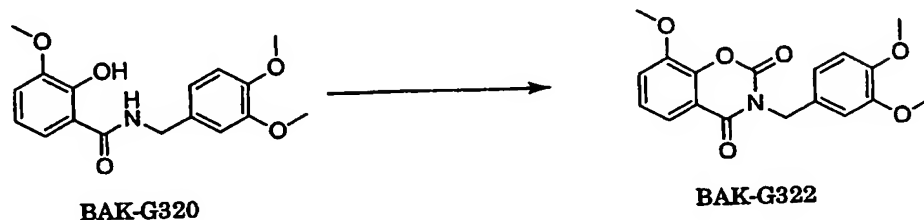
製造例 23

3-(3,4-ジメトキシベンジル)-8-メトキシ-2H-1,3-ベンゾ
 オキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例3と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G322) を収率95%で得
 た。

【0113】

【化35】



【0114】

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H),
 5.15 (s, 2H), 6.80 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.10-
 7.35 (m, 4H), 7.64 (dd, J=1.9, 7.5 Hz, 1H).

EI-MS m/z: 343 (M⁺).

【0115】

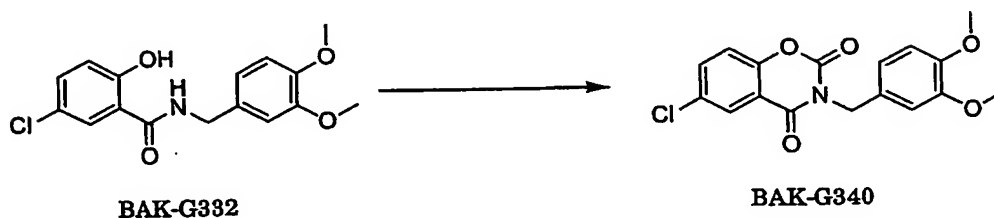
製造例 24

6-クロロ-3-(3,4-ジメトキシベンジル)-2H-1,3-ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例3と同様の方法で、表題化合物(BAK-G340)を収率75%で得た。

【0116】

【化36】



【0117】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.13 (s, 2H),
6.81 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.10–7.20 (m, 2H),
7.23 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J=2.5, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 347 (M^+).

【0118】

製造例 25

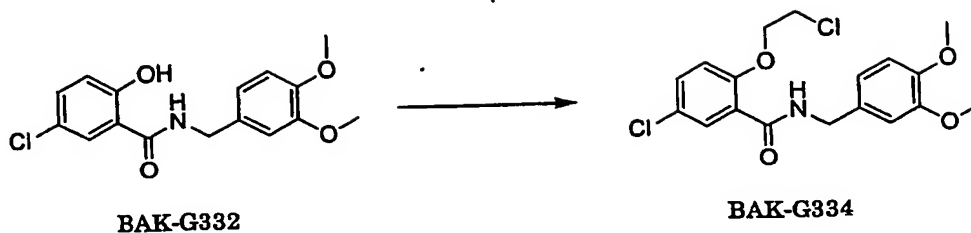
5-クロロ-2-(2-クロロエトキシ)-N-(3,4-ジメトキシベンジル)ベンズアミドの合成:

製造例18で得たBAK-G332 1.15 g (3.57 mmol)、1-ブromo-2-クロロエタン 0.59 mL (7.15 mmol)、炭酸カリウム 1.48 g (10.71 mmol)、DMF 20 mLを、40℃で20時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、表題化合物(BAK-G334)を1.18 g(収率

86%) 得た。

【0119】

【化37】



【0120】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.77 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.30 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 4.58 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 6.80–6.95 (m, 4H), 7.37 (dd, $J=2.8$, 8.8 Hz, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.22 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 383 (M^+).

【0121】

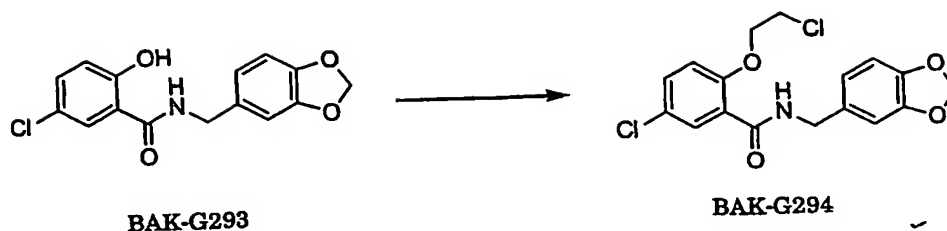
製造例 26

5-クロロ-2-(2-クロロエトキシ)-N-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]ベンズアミドの合成:

製造例25と同様の方法で、表題化合物(BAK-G294)を収率82%で得た。

【0122】

【化38】



【0123】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.80 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 4.31 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 4.55 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.70–6.90 (m, 4H), 7.37 (dd, $J=2.8$, 8.8 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.21 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 367 (M^+).

【0124】

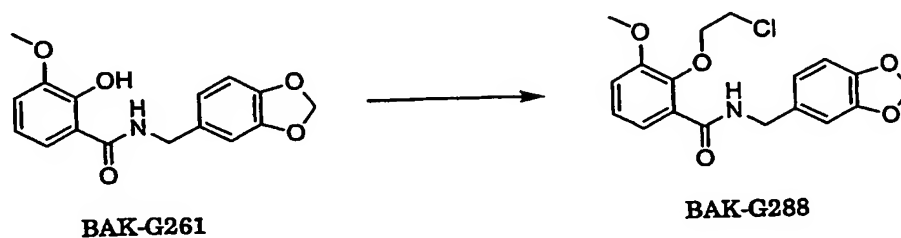
製造例 27

2-(2-クロロエトキシ)-3-メトキシ-N-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]ベンズアミドの合成:

製造例25と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G288) を収率100%で得た。

【0125】

【化39】



【0126】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.71 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 4.27 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H),
 4.56 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.
 75 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.83 (dd, $J=1.6, 7.8\text{ Hz}$,
 1H), 6.87 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.04 (dd, J
 $=1.7, 7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.18 (t, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.
 74 (dd, $J=1.7, 7.9\text{ Hz}$, 1H), 8.28 (brs, 1H)
) .

EI-MS m/z : 363 (M^+).

【0127】

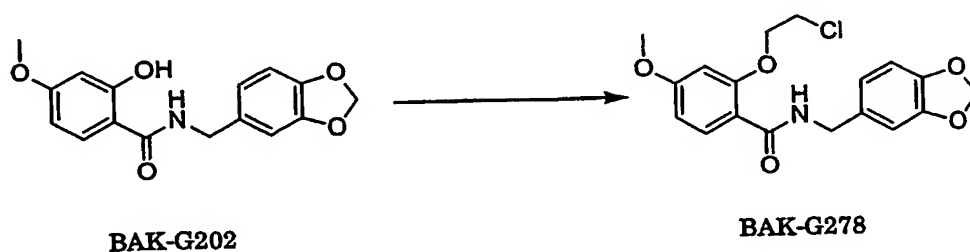
製造例 28

2-(2-クロロエトキシ)-4-メトキシ-N-[3,4-(メチレンジオ
 キシ)ベンジル]ベンズアミドの合成:

製造例25と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G278) を収率72%で
 得た。

【0128】

【化40】



【0129】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.79 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.30 (t,
 $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 4.55 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 5.
 93 (s, 2H), 6.40 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.64 (dd

, $J=2.3, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=7.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.85 (dd, $J=1.6, 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=1.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.13 (brs, 1H), 8.21 (d, $J=8.8 \text{ Hz}$, 1H).

【0130】

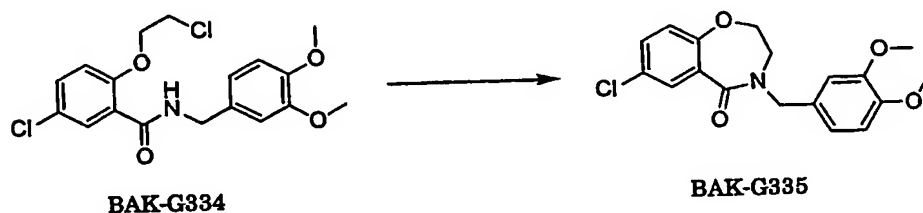
製造例 29

7-クロロ-4-(3,4-ジメトキシベンジル)-3,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾキサアゼピン-5(2H)-オンの合成:

製造例25で得たBAK-G334 961mg (2.50mmol)のトルエン 30mlに、水素化ナトリウム (60%オイル) 200mg (5.00mmol)を加え、100℃で20時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:2) で精製し、表題化合物 (BAK-G335) を783mg (収率90%) 得た。

【0131】

【化41】



【0132】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.45 (t, $J=5.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.13 (t, $J=5.3 \text{ Hz}$, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.80-6.95 (m, 4H), 7.36 (dd, $J=2.7, 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=2.7 \text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 347 (M^+).

【0133】

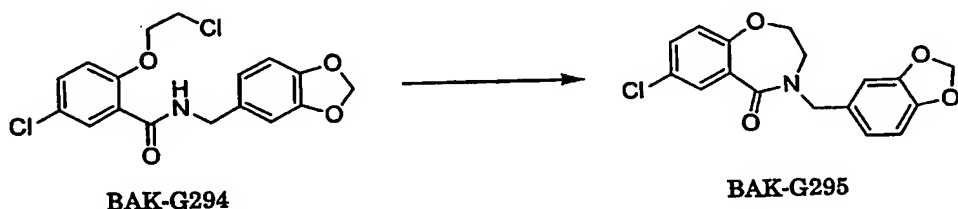
製造例 30

7-クロロ-3,4-ジヒドロ-4-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-1,4-ベンゾキサアゼピン-5(2H)-オンの合成:

製造例29と同様の方法で、表題化合物(BAK-G295)を収率75%で得た。

【0134】

【化42】



【0135】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.44 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 4.18 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.75–6.90 (m, 3H), 6.93 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J=2.7, 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 331 (M^+).

【0136】

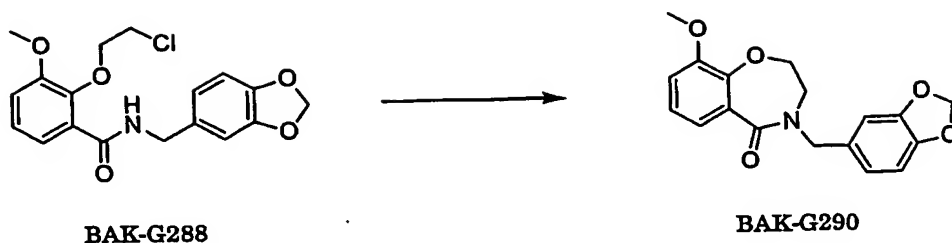
製造例 31

3,4-ジヒドロ-9-メトキシ-4-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-1,4-ベンゾキサアゼピン-5(2H)-オンの合成:

製造例29と同様の方法で、表題化合物(BAK-G290)を収率75%で得た。

【0137】

【化 4 3】



【0138】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.42 (t, $J=5.3\text{ Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.20 (t, $J=5.3\text{ Hz}$, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.70–6.85 (m, 2H), 6.89 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=1.7, 7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=1.7, 7.7\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 327 (M^+).

【0139】

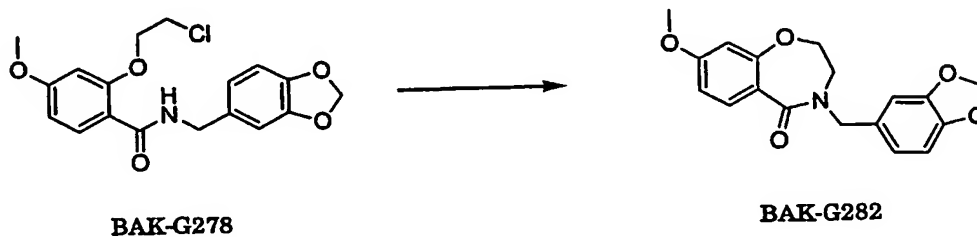
製造例 32

3,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-1,4-ベンゾキサアゼピン-5(4H)-オン

製造例29と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G282) を収率87%で得た。

【0140】

【化 4 4】



【0141】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.46 (t, $J=4.7\text{ Hz}$, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.20 (t, $J=4.7\text{ Hz}$, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.48 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=2.5, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.75–6.90 (m, 3H), 7.88 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 327 (M^+).

【0142】

製造例 33

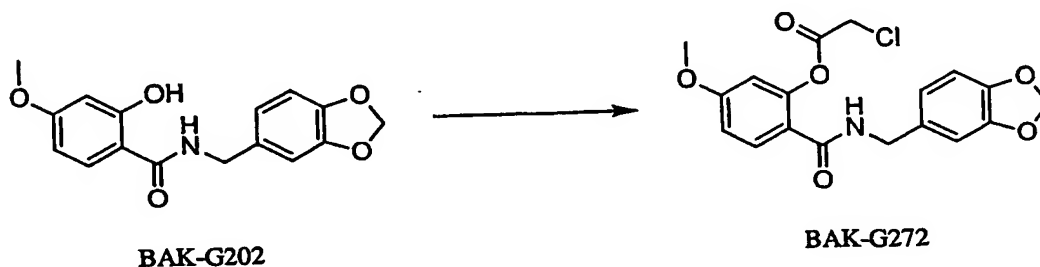
3-メトキシ-5-[[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]カルバモイル]フェニル クロロアセテートの合成:

製造例1で得たBAK-G202 511.3 mg (1.70 mmol),

(DIEA) 0.59 mL (3.40 mmol)、ジクロロメタン 10 mL を氷冷し、ここにクロロアセチルクロライド 0.16 mL を滴下し、氷冷下2時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物として表題化合物 (BAK-G272) を得た。

【0143】

【化45】



【0144】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.83 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.48 (d, $J=5.7\text{ Hz}$

, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.45 (brs, 1H), 6.66 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.75-6.85 (m, 3H), 6.85 (dd, J=2.5, 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.7 Hz, 1H).

【0145】

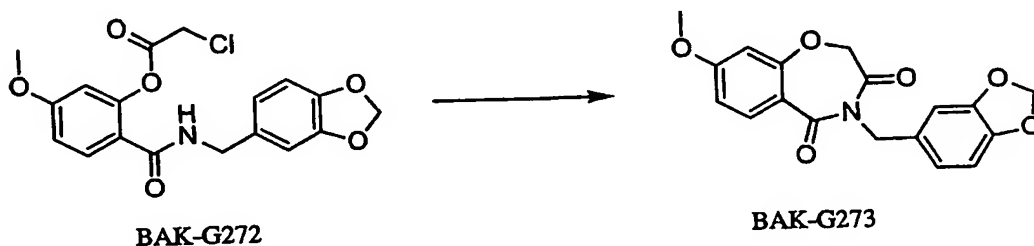
製造例 34

8-メトキシ-4-[(3,4-メチレンジオキシ)ベンジル]-1,4-ベンゾキサゼピン-3,5(2H,4H)-ジオンの合成:

製造例33で粗生成物として得たBAK-G272、炭酸カリウム 469 mg (3.4 mmol)、DMF 50 mLを、室温で1時間攪拌した。反応液に炭酸カリウムを1 g追加し、更に室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製し、表題化合物 (BAK-G273) を327.3 mg (収率56%) 得た。

【0146】

【化46】



【0147】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.85 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.53 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.70-6.80 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 8.14 (d, J=9.1 Hz, 1H).

【0148】

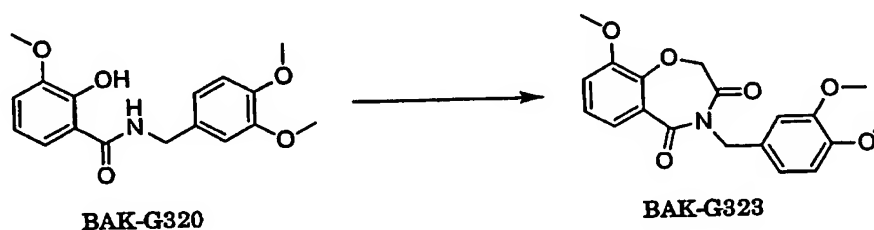
製造例 35

4-(3,4-ジメトキシベンジル)-9-メトキシ-1,4-ベンゾキサアゼピン-3,5(2H,4H)-ジオンの合成

製造例17で得たBAK-G320 611.2mg (1.93mmol)、DIEA 0.67mL (3.86mmol)、ジクロロメタン 12mLを氷冷し、ここにクロロアセチルクロライド0.19mL (2.33mmol)を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物をDMFに溶かし、ここに炭酸カリウム 2gを加え、30℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:2) で精製し、表題化合物 (BAK-G323) を442.7mg (収率64%) 得た。

【0149】

【化47】



【0150】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H),
 4.83 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.79 (d, $J=8.8\text{ Hz}$,
 , 1H), 7.00–7.20 (m, 4H), 7.64 (dd, $J=2.0$,
 7.7 Hz, 1H).

EI-MS m/z : 357 (M^+).

【0151】

製造例 36

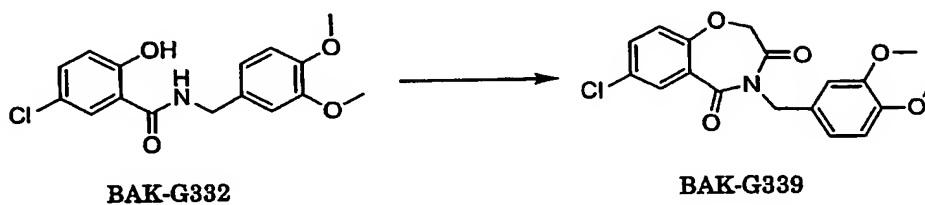
7-クロロ-4-(3,4-ジメトキシベンジル)-1,4-ベンゾキサアゼ

ピン-3, 5 (2 H, 4 H) -ジオンの合成:

製造例 35 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G339) を収率 33% で得た。

【0152】

【化48】



【0153】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.77 (s, 2H),
5.13 (s, 2H), 6.79 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 6.95-
7.10 (m, 3H), 7.45 (dd, $J=2.6, 8.7\text{ Hz}$, 1H),
8.13 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 361 (M^+).

【0154】

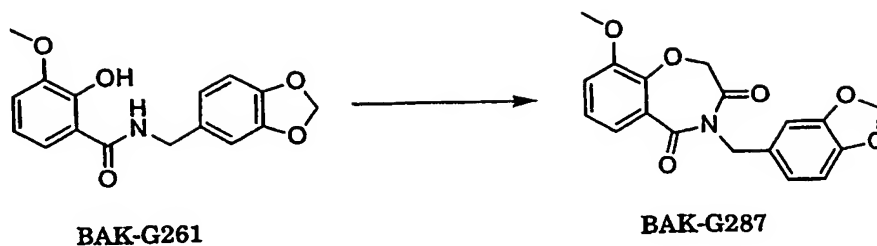
製造例 37

9-メトキシ-4-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-1,4-ベン
ゾキサアゼピン-3, 5 (2 H, 4 H) -ジオンの合成:

製造例 35 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G287) を収率 72% で得た。

【0155】

【化 49】



【0156】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.90 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 5.11 (s, 2H),
5.91 (s, 2H), 6.73 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.90–
6.95 (m, 2H), 7.09 (dd, $J=2.0, 7.6\text{ Hz}$, 1H),
7.16 (t, $J=7.6$, 1H), 7.64 (dd, $J=2.0, 7.6\text{ Hz}$,
1H).

EI-MS m/z : 341 (M^+).

【0157】

製造例 38

1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)メチルアミン・ハイドロクロライドの合成:

3,4-エチレンジオキシベンズアルデヒド 4.93 g (30.1 mmol)、ホルムアミド 15 mL、蟻酸 10 mLを、130℃で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)メチルアミン (BAK-G366) を2.36 g (収率41%) 得た。

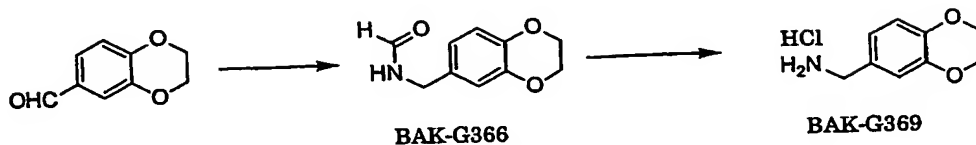
【0158】

得られたBAK-G366 1.30 g (6.74 mmol)、エタノール 10 mLおよび濃塩酸 1 mLを、3時間還流した。室温で反応液にエーテル 20 mL

Lを加え、析出した結晶を濾取し、エーテルで洗った後、乾燥し、表題化合物 (BAK-G369) を1.06 g (収率78%) 得た。

【0159】

【化50】



【0160】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

3.88 (s, 2H), 4.24 (s, 4H), 6.85–6.95 (m, 2H), 7.02 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 8.21 (br s, 3H).

【0161】

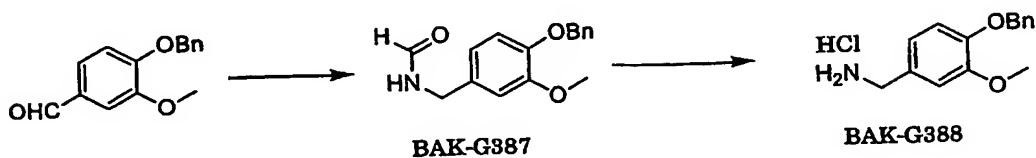
製造例 39

4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジルアミン・ハイドロクロライドの合成:

製造例38と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G388) を収率38%で得た。

【0162】

【化51】



【0163】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

3.79 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 5.10 (s, 2H),

6.95 (dd, $J=1.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.25–7.45 (m, 5H), 8.34 (brs, 3H).

【0164】

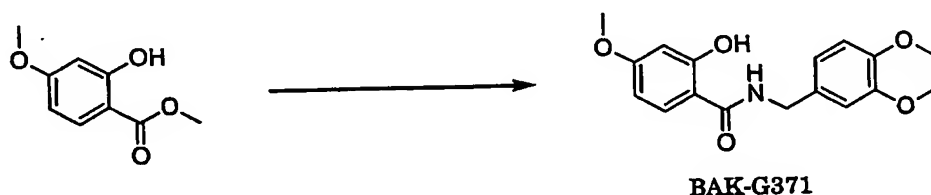
製造例 40

N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ-6-イル)メチル]-
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミドの合成:

4-メトキシサリチル酸メチルエステル 307.7 mg (1.69 mmol)、
製造例38で得たBAK-G369 341 mg (1.69 mmol)、炭酸カリ
ウム 466 mg (3.38 mmol)およびDMSO 5 mLを、140℃で3時
間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
キサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、表題化合物 (BAK-G371)を1
96 mg (収率37%)得た。

【0165】

【化52】



【0166】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.81 (s, 3H), 4.25 (s, 4H), 4.50 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 6.32 (brs, 1H), 6.38 (dd, $J=2.5, 8.8$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.70–6.90 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 12.68 (s, 1H).

EI-MS m/z : 315 (M^+).

【0167】

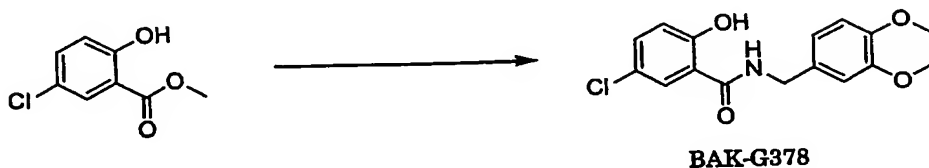
製造例 41

5-クロロ-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ-6-イル)メチル]-2-ヒドロキシベンズアミドの合成:

製造例40と同様の方法で、表題化合物(BAK-G378)を収率61%で得た。

【0168】

【化53】



【0169】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

4.24 (s, 4H), 4.51 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 6.75–6.90 (m, 3H), 6.94 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=2.5, 8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 8.70 (brs, 1H), 12.80 (brs, 1H).

EI-MS m/z : 319 (M^+).

【0170】

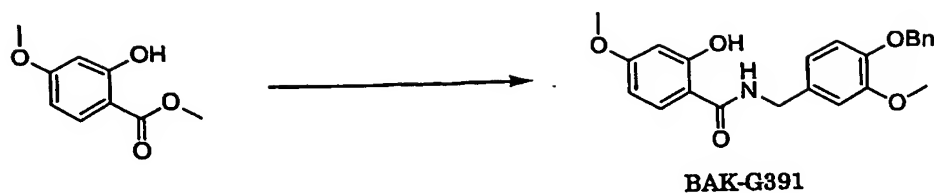
製造例 42

N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル)-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミドの合成:

製造例40と同様の方法で、表題化合物(BAK-G391)を収率31%で得た。

【0171】

【化54】



【0172】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.81 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.53 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.29 (br s, 1H), 6.38 (dd, $J=2.5, 8.9\text{ Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.25–7.50 (m, 5H), 12.68 (s, 1H).

EI-MS m/z : 393 (M^+).

【0173】

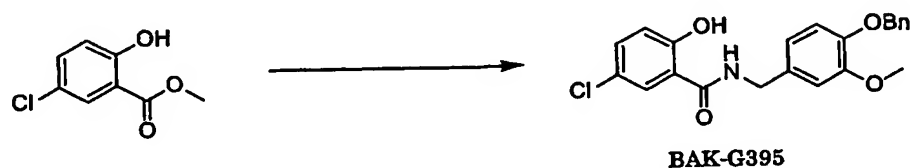
製造例 43

N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド

製造例40と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G395) を収率54%で得た。

【0174】

【化55】



【0175】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

3.76 (s, 3H), 4.42 (m, 2H), 5.06 (s, 2H),
6.82 (dd, $J=1.9, 8.2$ Hz, 1H), 6.90–7.00 (m,
3H), 7.30–7.50 (m, 6H), 7.96 (d, $J=2.6$ Hz,
1H), 9.36 (brt, 1H), 12.56 (brs, 1H).

EI-MS m/z : 397 (M^+).

【0176】

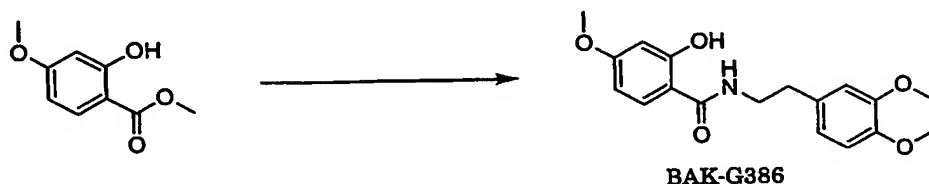
製造例 44

N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-2-ヒドロキシ-4-メトキシベ
ンズアミド

製造例1と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G386) を収率24%で得
た。

【0177】

【化56】



【0178】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.87 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.67 (q, $J=6.8$ Hz, 2
H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H
) , 6.12 (brs, 1H), 6.36 (dd, $J=2.5, 8.9$
Hz, 1H), 6.46 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.70–6.
90 (m, 3H), 7.08 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 12.71 (s,
1H).

EI-MS m/z : 331 (M^+).

【0179】

製造例 45

5-クロロ-N-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシベン
ズアミドの合成:

製造例1と同様の方法で、表題化合物(BAK-G403)を収率47%で得
た。

【0180】

【化57】



【0181】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.88 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.68 (q, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.28 (br s, 1H), 6.70-6.90 (m, 3H), 6.93 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J=2.5, 8.9\text{ Hz}$, 1H), 12.24 (s, 1H).

EI-MS m/z : 335 (M_+).

【0182】

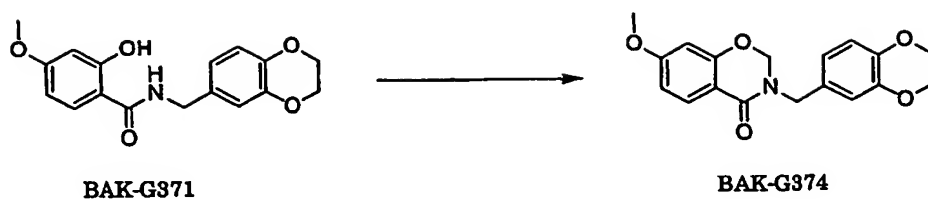
製造例 46

3-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]-
2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジンを
4-オンの合成:

製造例2と同様の方法で、表題化合物(BAK-G374)を収率37%で得
た。

【0183】

【化58】



【0184】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.83 (s, 3H), 4.24 (s, 4H), 4.63 (s, 2H),
 5.09 (s, 2H), 6.42 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.67
 (dd, $J=2.4, 8.7\text{ Hz}$, 1H), 6.80–6.90 (m, 3H),
 7.92 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H).

【0185】

製造例 47

6-クロロ-3-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オンの合成:

製造例2と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G379) を収率76%で得た。

【0186】

【化59】



【0187】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

4.25 (s, 4H), 4.64 (s, 2H), 5.10 (s, 2H),

6.75-6.90 (m, 3H), 6.90 (d, $J=8.7$ Hz, 1H),
7.38 (dd, $J=2.6, 8.7$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=2.6$
Hz, 1H).

EI-MS m/z : 331 (M^+).

【0188】

製造例 48

3-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)メチル]-
7-メトキシ-2H-1,3-ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオン
の合成:

製造例3と同様の方法で、表題化合物(BAK-G377)を収率61%で得
た。

【0189】

【化60】



【0190】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.89 (s, 3H), 4.22 (s, 4H), 5.07 (s, 2H),
6.68 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.2$ Hz,
1H), 6.88 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 6.95-7.
10 (m, 2H), 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1H).

EI-MS m/z : 341 (M^+).

【0191】

製造例 49

6-クロロ-3-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)メチル]-
2H-1,3-ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの

合成:

製造例 3 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G382) を収率 73% で得た。

【0192】

【化61】



【0193】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

4.23 (s, 4H), 5.09 (s, 2H), 6.80 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 6.95–7.05 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 345 (M^+).

【0194】

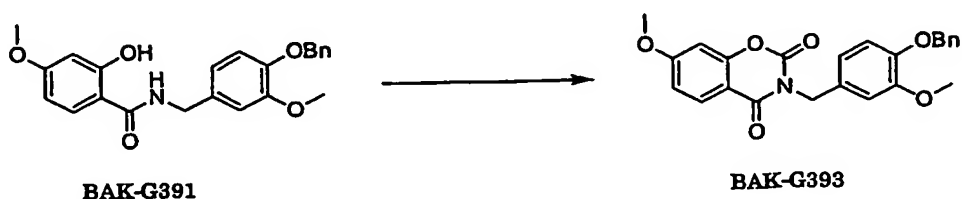
製造例 50

3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル)-7-メトキシ-2H-1,3-ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例 3 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G393) を収率 94% で得た。

【0195】

【化62】



【0196】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.89 (s, 6H), 5.10 (s, 2H), 5.13 (s, 2H),
 6.68 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=8.2\text{ Hz}$,
 1H), 6.88 (dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.04 (dd,
 $J=2.0, 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H),
 7.25–7.45 (m, 5H), 7.97 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 419 (M^+).

【0197】

製造例 51

3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル)-6-クロロ-2H-
 1,3-ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例3と同様の方法で、表題化合物(BAK-G397)を収率94%で得た。

【0198】

【化63】



【0199】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.89 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.13 (s, 2H),
 6.81 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.04 (dd, $J=2.0, 8.2$
 Hz , 1H), 7.13 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=$
 8.8 Hz , 1H), 7.25–7.45 (m, 5H), 7.63 (dd, $J=$
 $2.5, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 423 (M^+).

【0200】

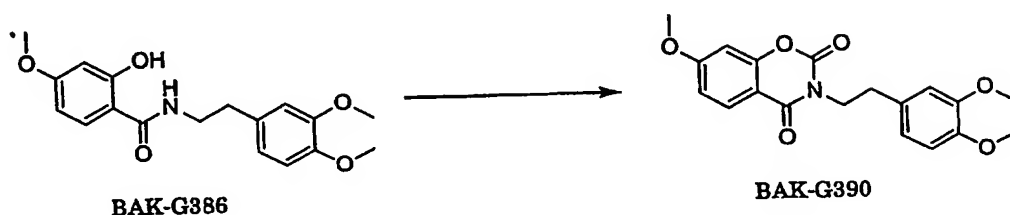
製造例 52

3-(3,4-ジメトキシフェネチル)-7-メトキシ-2H-1,3-ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例3と同様の方法で、表題化合物(BAK-G390)を収率82%で得た。

【0201】

【化64】



【0202】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.95 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H),
3.91 (s, 3H), 4.21 (m, 2H), 6.71 (d, $J=2.4\text{ Hz}$,
1H), 6.75-6.85 (m, 3H), 6.90 (dd, $J=2.4$,
8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 357 (M^+).

【0203】

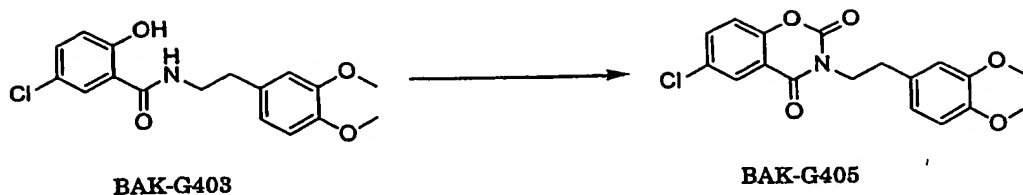
製造例 53

6-クロロ-3-(3,4-ジメトキシフェネチル)-2H-1,3-ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例3と同様の方法で、表題化合物(BAK-G405)を収率81%で得た。

【0204】

【化65】



【0205】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.95 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H),
 4.23 (m, 2H), 6.75–6.90 (m, 3H), 7.24 (d, J =
 8.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H),
 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

ESI-MS m/z : 361 (M^+).

【0206】

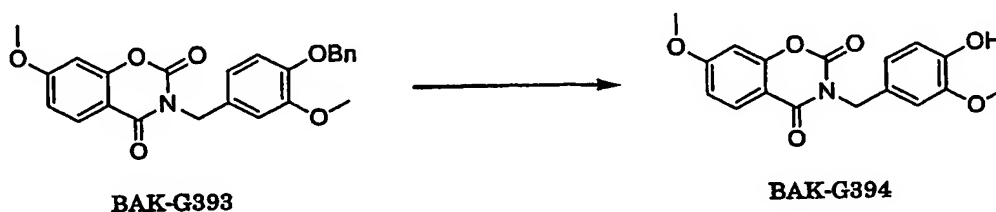
製造例 54

3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-7-メトキシ-2H-
 1,3-ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例50で得たBAK-G393 370mg (0.883mmol)、酢酸
 エチル 14mLおよびジクロロメタン 10mLに、10%Pd-Cを37mg
 加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濃縮後
 粗生成物を酢酸エチル12mL-ヘキサン12mLから再結晶し、表題化合物 (BAK-G394) を188.5mg (収率65%) 得た。

【0207】

【化66】



【0208】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.10 (s, 2H),
 5.60 (s, 1H), 6.68 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.80–
 6.95 (m, 2H), 7.05–7.15 (m, 2H), 7.98 (d, $J=$
 8.8 Hz, 1H).

EI-MS m/z : 329 (M^+).

【0209】

製造例 55

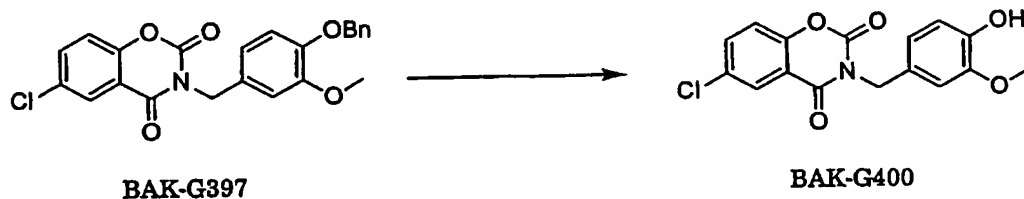
6-クロロ-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-2H-1,

3-ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例54と同様の方法で、表題化合物(BAK-G400)を収率85%で
 得た。

【0210】

【化67】



【0211】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.89 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.62 (s, 1H),
 6.85 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.05–7.10 (m, 2H),
 7.22 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J=2.5,$
 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 333 (M^+).

【0212】

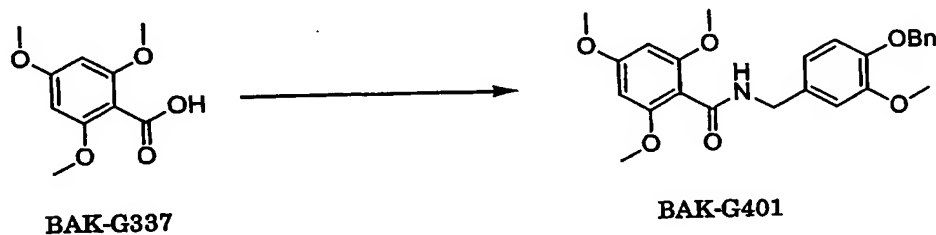
製造例 56

N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル)-2,4,6-トリメトキシベンズアミドの合成:

2,4,6-トリメトキシ安息香酸 198.9 mg (0.938 mmol)、製造例39で得たBAK-G388 263 mg (0.938 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.392 mL (2.25 mmol)およびDMF 4 mLを氷冷し、ここにジエチルリン酸シアニド 0.17 mL (1.13 mmol)を加え、氷冷下2時間、室温で1時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製し、表題化合物（BAK-G401）を244.5 mg（収率60%）得た。

【0213】

【化68】



【0214】

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

3.78 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 3H),
4.57 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.98
(br t, 1H), 6.10 (s, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.97
(s, 1H), 7.25-7.50 (m, 5H).

EI-MS m/z: 437 (M⁺).

【0215】

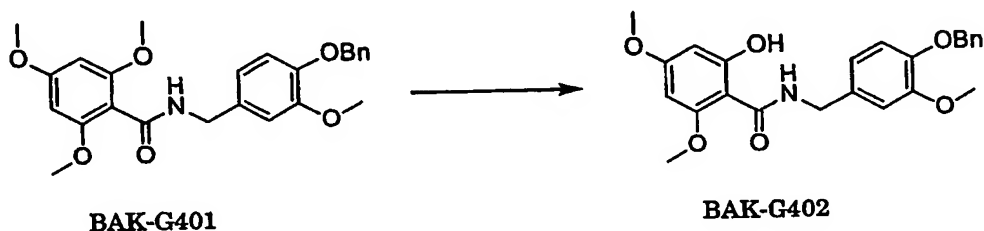
製造例 57

N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル)-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシベンズアミドの合成:

製造例 56 で得た BAK-G401 572 mg (1.31 mmol) および 1,4-ジオキサン 12 mL に、ヨウ化リチウム 878 mg (6.55 mmol) を加え、20 時間還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、表題化合物 (BAK-G402) を 324 mg (収率 58%) 得た。

【0216】

【化69】



【0217】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H),
4.54 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.95 (d,
 $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.14 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.8
0-6.95 (m, 3H), 7.25-7.50 (m, 5H), 8.36 (b
r t, 1H), 14.29 (s, 1H).

EI-MS m/z : 423 (M^+).

【0218】

製造例 58

3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル)-5,7-ジメトキシ-2H-1,3-ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例 3 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G404) を収率 92% で得

た。

【0219】

【化70】



【0220】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H),
 5.05 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.31 (s, 2H),
 6.79 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=2.0, 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.25–7.45
 (m, 5H).

EI-MS m/z : 404 (M^+).

【0221】

製造例 59

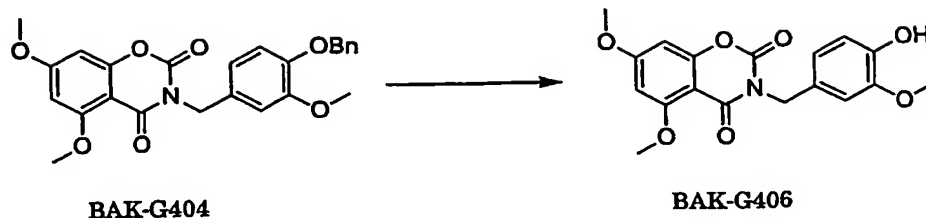
3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-5,7-ジメトキシ-2

H-1,3-ベンゾオキサジン-2,4(3H)-ジオンの合成:

製造例54と同様の方法で、表題化合物(BAK-G406)を収率76%で
 得た。

【0222】

【化71】



【0223】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 3H),
5.05 (s, 2H), 5.58 (s, 1H), 6.31 (s, 2H),
6.83 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.05–7.15 (m, 2H).

EI-MS m/z : 359 (M^+).

【0224】

製造例 60

2,4-ビス(ベンジルオキシ)-6-(2-クロロエトキシ)-N-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]ベンズアミドの合成:

製造例25と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G364) を収率84%で得た。

【0225】

【化72】



【0226】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.74 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.04 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=1.5, 7.9$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.25–7.40 (m, 10H).

EI-MS m/z : 545 (M^+).

【0227】

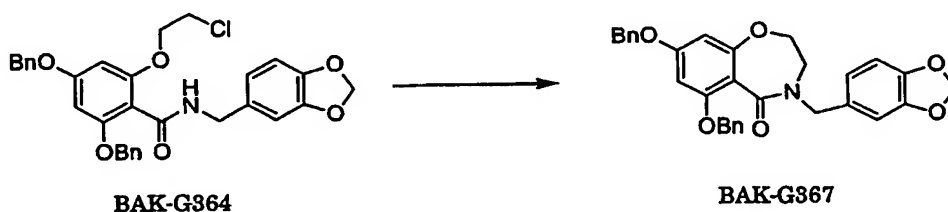
製造例 61

6,8-ビス(ベンジルオキシ)-3,4-ジヒドロ-4-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-1,4-ベンゾキサアゼピン-5(2H)-オンの合成:

製造例 29 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G367) を収率 76% で得た。

【0228】

【化73】



【0229】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.39 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.26 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J=1.5, 7.9$ Hz, 1H), 6.94

(d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.25–7.50 (m, 10H).

EI-MS m/z : 509 (M^+).

【0230】

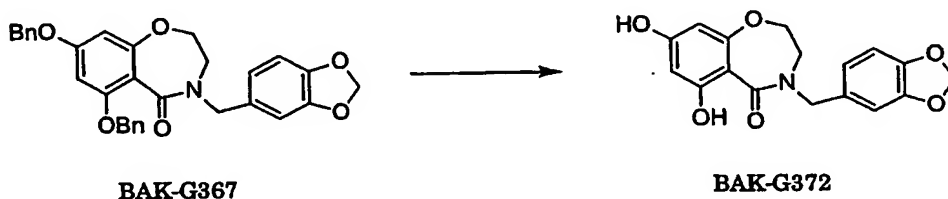
製造例 62

3,4-ジヒドロ-6,8-ジヒドロキシ-4-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-1,4-ベンゾキサアゼピン-5(2H)-オンの合成:

製造例61で得たBAK-G367 660mg (1.30mmol)および酢酸エチル 12mLに、10%Pd-Cを66mg加え、水素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濃縮後粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、表題化合物 (BAK-G372) を357.3mg (収率83%) 得た。

【0231】

【化74】



【0232】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.46 (t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.20 (t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 6.03 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.20 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.75–6.85 (m, 3H), 11.80 (s, 1H).

EI-MS m/z : 329 (M^+).

【0233】

製造例 63

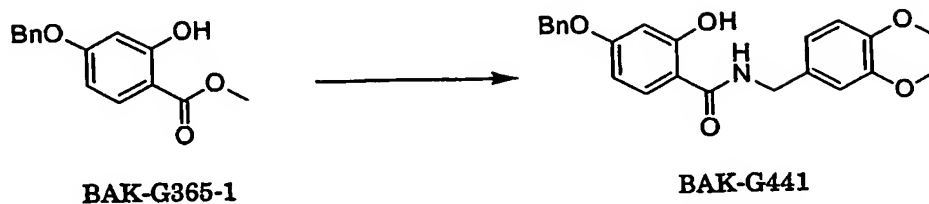
4-ベンジルオキシ-N-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-ヒドロキ

シベンズアミドの合成:

製造例 1 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G441) を収率 18% で得た。

【0234】

【化75】



【0235】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.88 (s, 6H), 4.54 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.33 (br t, 1H), 6.45 (dd, $J=2.5, 8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 6.80–6.95 (m, 3H), 7.24 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.30–7.45 (m, 5H), 12.67 (s, 1H).

EI-MS m/z : 393 (M^+).

【0236】

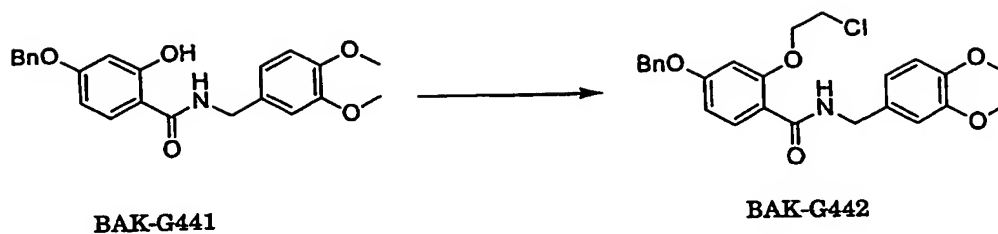
製造例 64

4-ベンジルオキシ-2-(2-クロロエトキシ)-N-(3,4-ジメトキシベンジル)ベンズアミドの合成:

製造例 25 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G442) を収率 92% で得た。

【0237】

【化76】



【0238】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.74 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.26 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 4.58 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.48 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=2.3, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 6.90–7.00 (m, 2H), 7.30–7.45 (m, 5H), 8.14 (br t, 1H), 8.22 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 455 (M^+).

【0239】

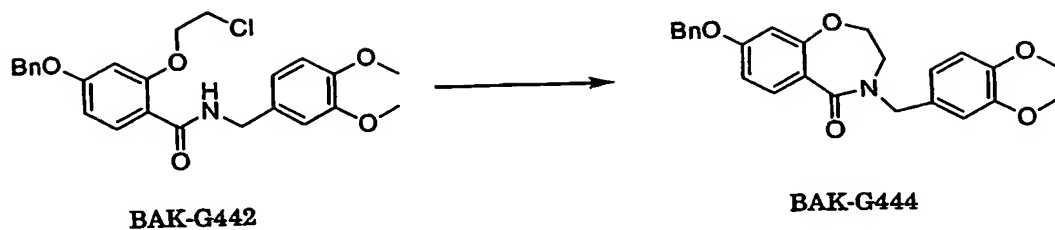
製造例 65

8-ベンジルオキシ-4-(3,4-ジメトキシベンジル)-3,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサアゼピン-5(2H)-オンの合成:

製造例29と同様の方法で、表題化合物(BAK-G444)を収率91%で得た。

【0240】

【化77】



【0241】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.46 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.14 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.75–6.95 (m, 4H), 7.30–7.45 (m, 5H), 7.87 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 419 (M^+).

【0242】

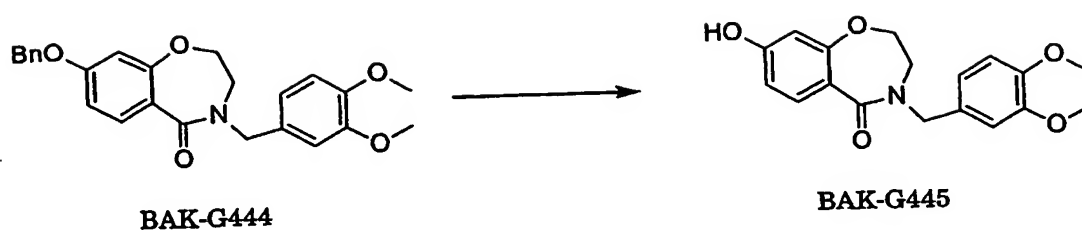
製造例 66

3,4-ジヒドロ-4-(3,4-ジメトキシベンジル)-8-ヒドロキシ-1,4-ベンゾオキサアゼピン-5(2H)-オンの合成:

製造例65で得たBAK-G444 480mg (1.15mmol)および酢酸エチル 10mLに、10%Pd-C 48mgを加え、水素雰囲気下20時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、表題化合物(BAK-G445)を334.5mg(収率88%)得た。

【0243】

【化78】



【0244】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.46 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.13 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.45 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 6.62 (dd, $J=2.5, 8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.75–6.95 (m, 3H), 7.78 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 329 (M^+).

【0245】

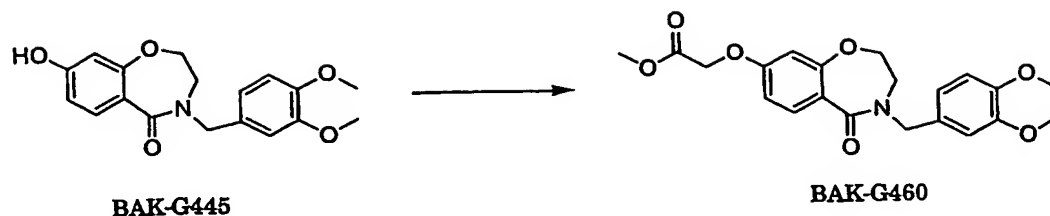
製造例 67

メチル [[4-(3,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4,5-テトラハイドロ-5-オキソ-1,4-ベンゾオキサアゼピン-8-イル] オキシ] アセテートの合成:

製造例66で得たBAK-G445 259.3 mg (0.788 mmol)、炭酸カリウム 326 mg (2.36 mmol)、プロモ酢酸メチル 0.15 mL (1.58 mmol) およびDMF 4 mLを、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、表題化合物 (BAK-G460) を323.3 mg (収率100%) 得た。

【0246】

【化79】



【0247】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.47 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.14 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.49 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J=2.5, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.75-6.95 (m, 3H), 7.89 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 401 (M^+).

【0248】

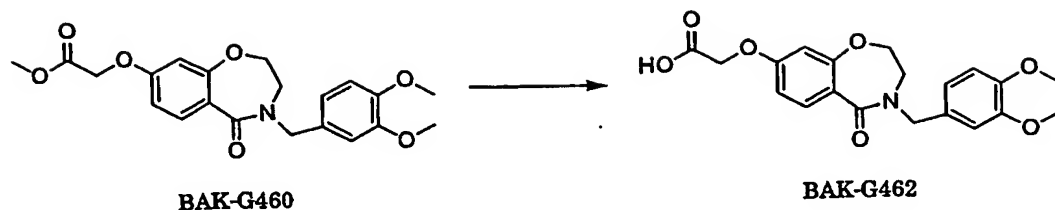
製造例 68

[[4-(3,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-1,4-ベンゾオキサアゼピン-8-イル] オキシ] 酢酸の合成:

製造例67で得たBAK-G460 315mg (0.786mmol)のメタノール溶液 7mLに、水酸化ナトリウム 400mgおよび水 3mLを加え、3時間還流した。反応液に希塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物をエタノール 10mLから再結晶し、表題化合物 (BAK-G462) を227.2mg (収率75%) 得た。

【0249】

【化80】



【0250】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

3.49 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.19 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.50 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J=2.5, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.80–6.95 (m, 3H), 7.69 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 387 (M^+).

【0251】

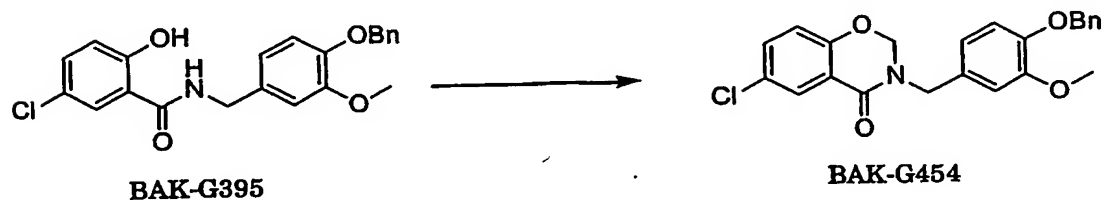
製造例 69

3-[(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ)ベンジル]-6-クロロ-2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オンの合成:

製造例1と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G454) を収率88%で得た。

【0252】

【化81】



【0253】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.87 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 5.09 (s, 2H),
5.15 (s, 2H), 6.75-6.95 (m, 4H), 7.30-7.50
(m, 6H), 7.98 (d, $J=2.6$ Hz, 1H).

EI-MS m/z : 409 (M^+).

【0254】

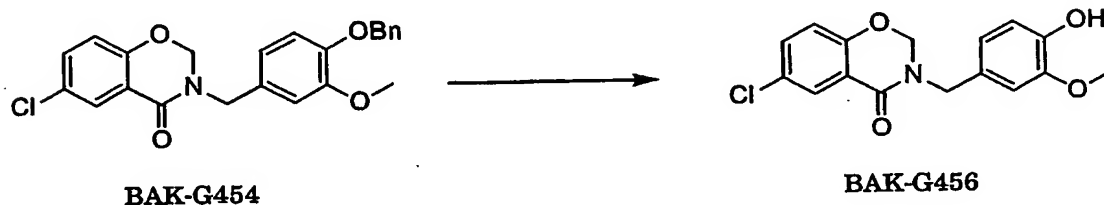
製造例 70

6-クロロ-2,3-ジヒドロ-3-[(4-ヒドロキシ-3-メトキシ)ベンジル]-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オンの合成:

製造例66と同様の方法で、表題化合物(BAK-G456)を収率71%で得た。

【0255】

【化82】



【0256】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.87 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 5.09 (s, 2H),
5.64 (s, 1H), 6.75-6.95 (m, 4H), 7.39 (dd,
 $J=2.6, 8.7$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=2.6$ Hz, 1H).

EI-MS m/z : 319 (M^+).

【0257】

製造例 71

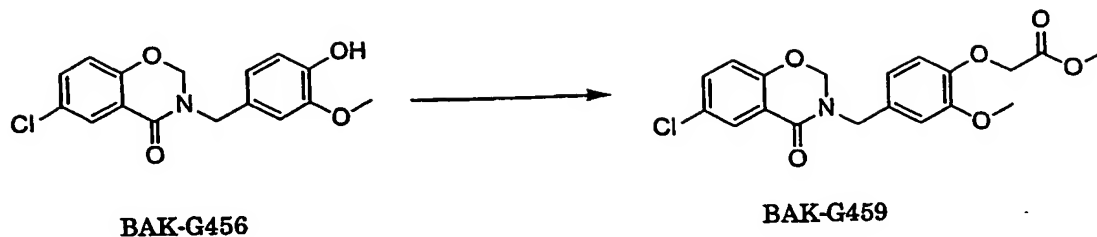
メチル [4-[[6-クロロ-4-オキソ-2H-1,3-ベンゾオキサジン-3(4H)-イル]メチル]-2-メトキシフェノキシ]アセテートの合成:

製造例67と同様の方法で、表題化合物(BAK-G459)を収率100%

で得た。

【0258】

【化83】



【0259】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.69 (s, 4H),
5.10 (s, 2H), 6.75–6.95 (m, 4H), 7.40 (dd, J
= 2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H).

EI-MS m/z : 391 (M^+).

【0260】

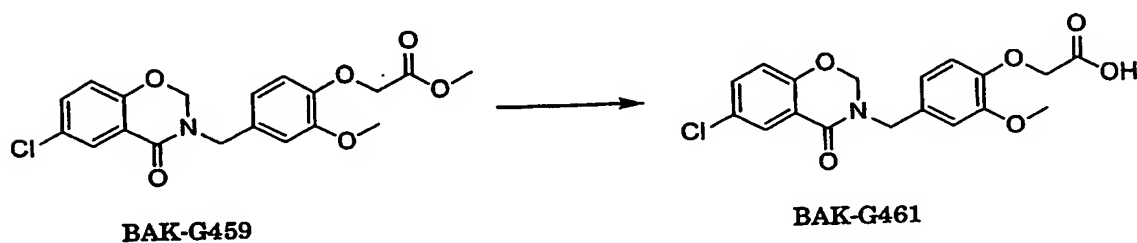
製造例 72

[4-[[6-クロロ-4-オキソ-2H-1,3-ベンゾオキサジン-
3(4H)-イル]メチル]-2-メトキシフェノキシ]酢酸の合成:

製造例68と同様の方法で、表題化合物(BAK-G461)を収率67%で
得た。

【0261】

【化84】



【0262】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

3.75 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.62 (s, 2H),
5.33 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.96 (s, 1H),
7.12 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=2.6, 8.7$
 Hz , 1H), 7.78 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 377 (M^+).

【0263】

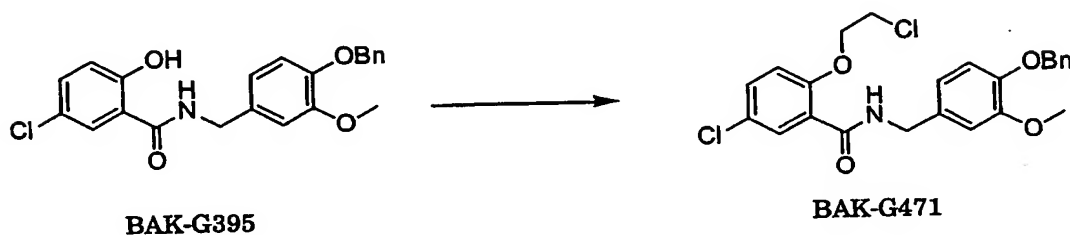
製造例 73

N-[(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ)ベンジル]-5-クロロ-
2-(2-クロロエトキシ)ベンズアミドの合成:

製造例25と同様の方法で、表題化合物(BAK-G471)を収率88%で
得た。

【0264】

【化85】



【0265】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.73 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.29 (t,
 $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 4.57 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 5.15 (
s, 2H), 6.75-6.95 (m, 4H), 7.25-7.50 (m, 6H
) , 8.18 (br t, 1H), 8.21 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 459 (M^+).

【0266】

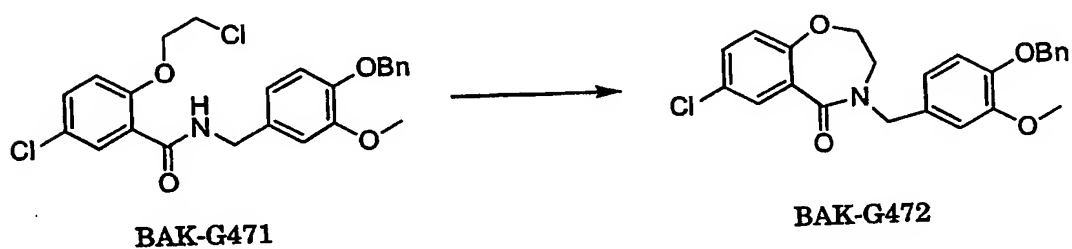
製造例 74

4-[(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ)ベンジル]-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサアゼピン-5(2H)-オンの合成:

製造例 29 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G472) を収率 86% で得た。

【0267】

【化 86】



【0268】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.44 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.12 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.75–7.00 (m, 4H), 7.25–7.50 (m, 6H), 7.84 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 423 (M^+).

【0269】

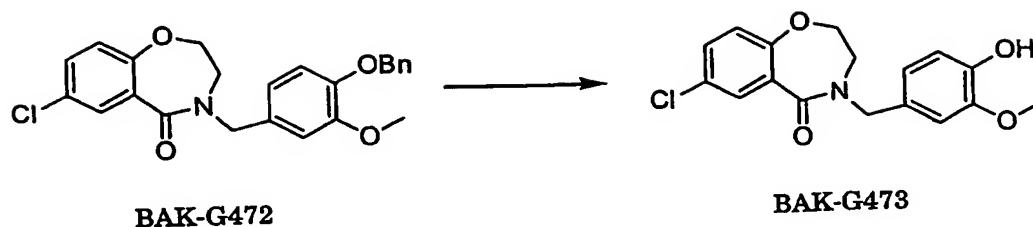
製造例 75

7-クロロ-3,4-ジヒドロ-4-[(4-ヒドロキシ-3-メトキシ)ベンジル]-1,4-ベンゾオキサアゼピン-5(2H)-オンの合成:

製造例 66 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G473) を収率 89% で得た。

【0270】

【化87】



【0271】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.45 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.12 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 6.80 (dd, $J=1.8, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.85–7.00 (m, 3H), 7.36 (dd, $J=2.7, 8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 333 (M^+).

【0272】

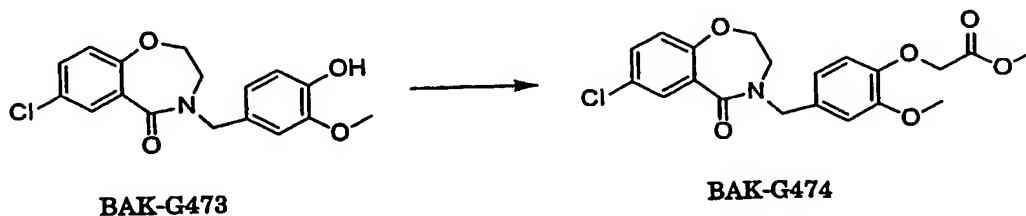
製造例 76

メチル [4-[[7-クロロ-2,3-ジヒドロ-5-オキソ-1,4-ベンゾオキサゼピン-4(5H)-イル]メチル]-2-メトキシフェノキシ]アセテートの合成:

製造例67と同様の方法で、表題化合物(BAK-G474)を収率100%で得た。

【0273】

【化88】



【0274】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.45 (t, $J=5.3\text{ Hz}$, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.14 (t, $J=5.3\text{ Hz}$, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.77 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.83 (dd, $J=1.7, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=2.7, 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 405 (M^+).

【0275】

製造例 77

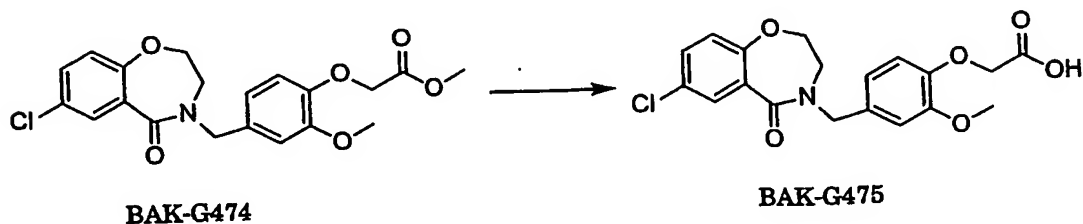
[4-[[7-クロロ-2,3-ジヒドロ-5-オキソ-1,4-ベンゾキサアゼピン-4(5H)-イル]メチル]-2-メトキシフェノキシ]

酢酸の合成:

製造例68と同様の方法で、表題化合物(BAK-G475)を収率79%で得た。

【0276】

【化89】



【0277】

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

3.52 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.22 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.67 (s, 2H),

6.83 (b r s, 1H), 6.97 (b r s, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d d, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H).

EI-MS m/z: 391 (M⁺).

【0278】

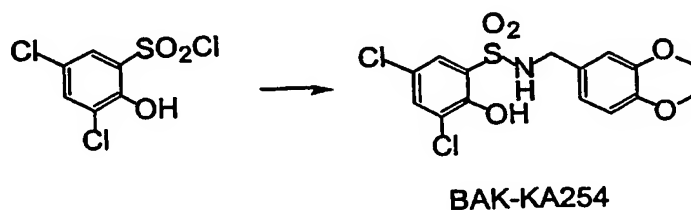
製造例 78

3,5-ジクロロ-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドの合成:

3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルクロリド 1.00 g (3.82 mmol)、製造例38で得たBAK-G369 771 mg (3.82 mmol)、トリエチルアミン 1.60 mL (11.5 mmol)、クロロホルム 40.0 mLを室温で16.5時間撹拌した。反応液に2 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、表題化合物(BAK-KA254)を1.45 g 得た。(収率97%)

【0279】

【化90】



【0280】

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

4.09 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 6.58-6.76 (m, 3H), 7.50 (b r s, 1H)

EI-MS m/z: 389 (M⁺), 391 (M+2), 393 (M+4)

【0281】

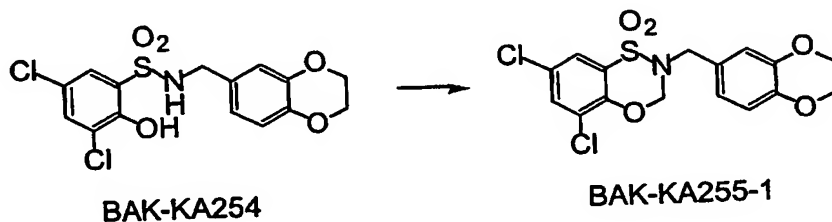
製造例 79

5,7-ジクロロ-2-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニ-6-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-4,1,2-ベンゾキサチアジン 1,1-ジオキシドの合成:

製造例78で得たBAK-KA254 439mg (1.12mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 214mg (1.12mmol)、ジメトキシメタン 1.00mL、トルエン 10.0mLを14時間加熱還流した。反応液に2mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、表題化合物(BAK-KA255-1)を416mg得た。(収率9.2%)

【0282】

【化91】



【0283】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

4.27 (s, 4H), 4.29 (s, 2H), 5.48 (s, 2H),
6.86-6.89 (m, 3H), 7.55 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H),
7.67 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H)

EI-MS m/z : 401 (M^+), 403 ($\text{M}+2$), 405 ($\text{M}+4$)

【0284】

製造例 80

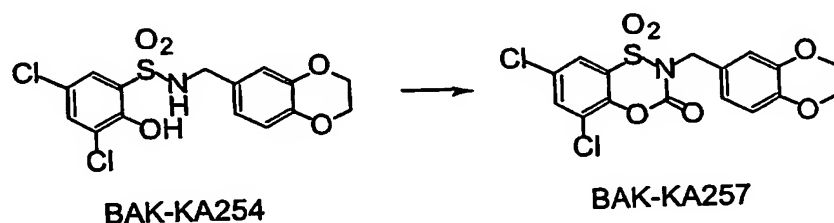
5,7-ジクロロ-2-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニ-6-イル)メチル]-4,1,2-ベンゾキサチアジン-3(2H)-

オン 1,1-ジオキシドの合成:

製造例78で得たBAK-KA254 300mg (0.77mmol)、N,N-カルボジイミダゾール 249mg (1.53mmol)、ジメチルアミノピリジン 94.0mg (0.77mmol)、無水ジメチルホルムアミド 5.00mLを室温で21時間攪拌した。反応液に2mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、表題化合物（BAK-KA257）を222mg得た。（収率69%）

【0285】

【化92】



【0286】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

4.23 (s, 4H), 4.94 (s, 2H), 6.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=2.1, 8.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)

EI-MS m/z : 415 (M^+), 417 ($M+2$), 419 ($M+4$)

【0287】

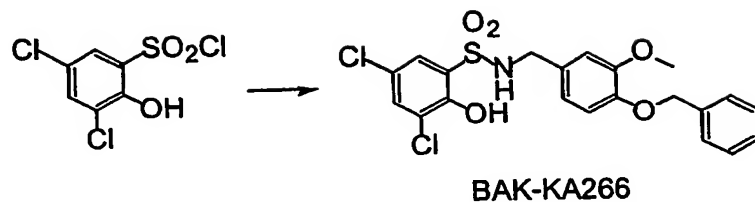
製造例 81

N-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシベンジル]-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドの合成:

製造例78と同様の方法で、表題化合物（BAK-KA266）を収率88%で得た。

【0288】

【化93】



【0289】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

4.09 (s, 3H), 4.13 (d, 2H), 5.08 (t, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.61–6.78 (m, 3H), 7.31–7.53 (m, 7H)

EI-MS m/z : 467 (M^+), 469 ($\text{M}+2$), 471 ($\text{M}+4$)

【0290】

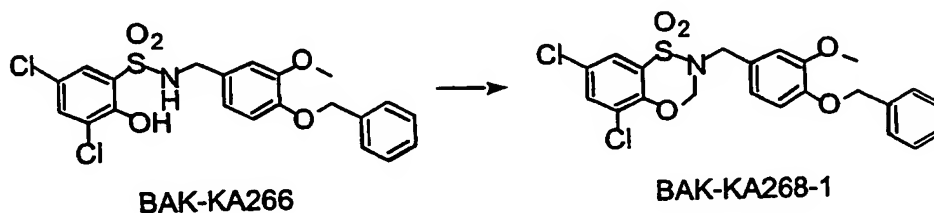
製造例 82

2-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシベンジル]-5,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-4,1,2-ベンゾキサチアジン 1,1-ジオキシドの合成:

製造例79と同様の方法で、表題化合物 (BAK-KA268-1) を収率74%で得た。

【0291】

【化94】



【0292】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.90 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 5.17 (s, 2H),
5.47 (s, 2H), 6.86-6.91 (m, 3H), 7.31 (m,
7H)

EI-MS m/z: 479 (M⁺), 481 (M+2), 483 (M+4)

【0293】

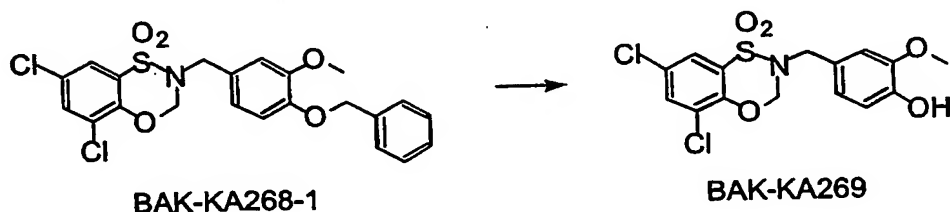
製造例 83

5,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-4,1,2-ベンゾキサチアジン-1,1-ジオキシドの合成:

製造例82で得たBAK-KA268-1 604mg (1.22mmol)、10%Pd-C 60.0mg、酢酸エチル 10.0mLを水素気流下、室温で3時間攪拌した。触媒を濾別し濃縮後、塩化メチレン-ヘキサンから再結晶し、表題化合物(BAK-KA269)を390mg得た。(収率82%)

【0294】

【化95】



【0295】

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

3.91 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 5.48 (s, 2H),
5.69 (s, 1H), 6.85-6.94 (m, 3H), 7.56 (d, J =
2.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 2.5 Hz, 1H)

EI-MS m/z: 389 (M⁺), 391 (M+2), 393 (M+4)

【0296】

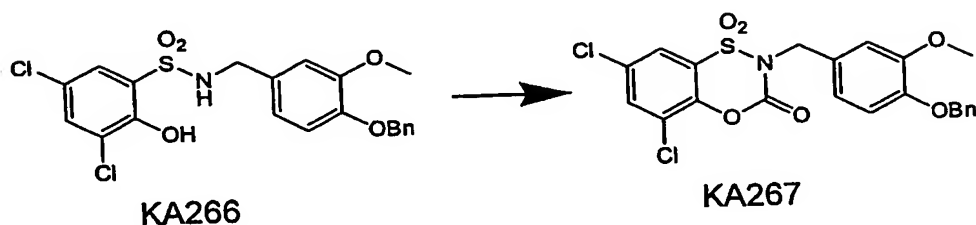
製造例 84

2-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシベンジル]-5,7-ジクロロ-4,1,2-ベンゾキサチアジン-3(2H)-オン-1,1-ジオキシドの合成:

製造例80と同様の方法で、表題化合物(BAK-KA267)を収率85%で得た。

【0297】

【化96】



【0298】

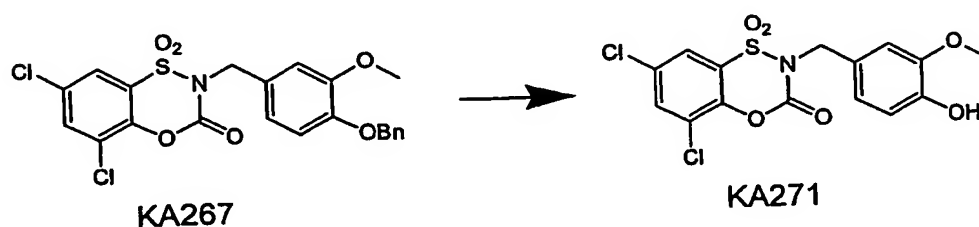
製造例 85

5,7-ジクロロ-2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-4,1,2-ベンゾキサチアジン-3(2H)-オン-1,1-ジオキシドの合成:

製造例83と同様の方法で、表題化合物(BAK-KA271)を収率42%で得た。

【0299】

【化97】



【0300】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) d:

3.89 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.66 (brs, 1H),
6.85-7.04 (m, 3H), 7.72 (d, $J=2.4$ Hz, 1H),
7.74 (t, $J=2.4$ Hz, 1H)

EI-MS m/z : 403 (M^+), 405 ($M+2$), 407 ($M+4$)

【0301】

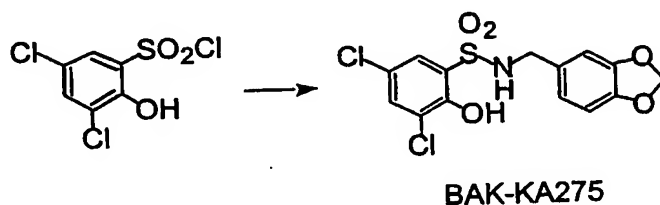
製造例 86

3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,4-(メチレンジオキシ)
ベンジル]ベンゼンスルホンアミドの合成:

製造例78と同様の方法で、表題化合物(BAK-KA275)を収率78%
で得た。

【0302】

【化98】



【0303】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

4.10 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 5.09 (t, $J=6.0$ Hz, 1H),
5.94 (s, 2H), 6.59-6.71 (m, 3H), 7.52 (s,
2H), 8.34 (brs, 1H)

EI-MS m/z : 375 (M^+), 377 ($M+2$), 379 ($M+4$)

【0304】

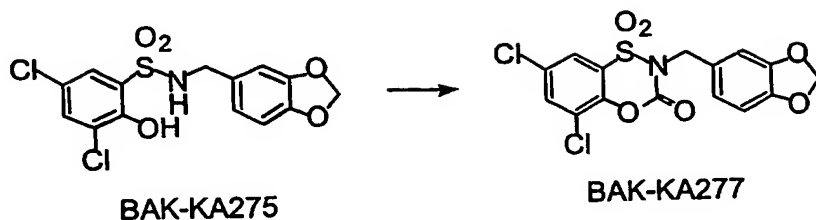
製造例 87

5,7-ジクロロ-2-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-4,
1,2-ベンゾキサチアジン-3(2H)-オン-1,1-ジオキシドの合
成:

製造例 80 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-KA277) を収率 82% で得た。

【0305】

【化99】



【0306】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

4.96 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.74–6.99 (m, 3H), 7.73 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H)

EI-MS m/z : 401 (M^+), 403 ($\text{M}+2$), 405 ($\text{M}+4$)

【0307】

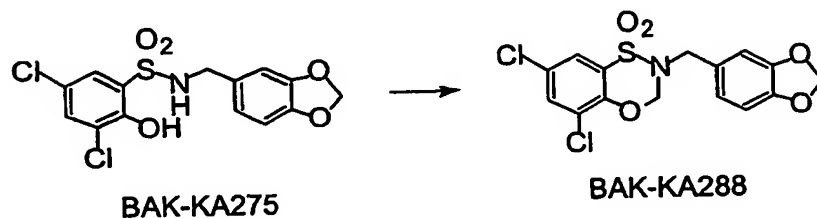
製造例 88

5,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-2-[3,4-(メチレンジオキシ)ベンジル]-4,1,2-ベンゾキサチアジン-1,1-ジオキシドの合成:

製造例 79 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-KA288) を収率 42% で得た。

【0308】

【化100】



【0309】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

4.31 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.99 (s, 2H),
 6.78–6.88 (m, 3H), 7.56 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H),
 7.67 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H)

EI-MS m/z : 387 (M^+), 389 ($M+2$), 391 ($M+4$)

【0310】

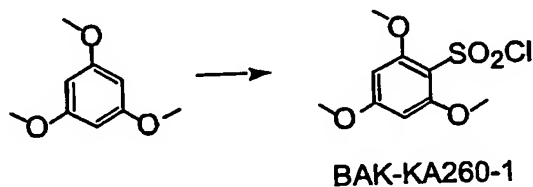
製造例 89

2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホニルクロライドの合成:

クロロスルホン酸 5.00 mL に、フロログルシノールトリメチルエーテル
 2.0 g (11.9 mmol) を少量ずつ加え、更に室温で1.5時間、50℃で
 1時間攪拌した。反応液を200 mLの水に注意深く注ぎ、クロロホルムで抽出
 した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、粗生成物をシリカゲ
 ルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→1：1）で精製
 し、表題化合物（BAK-KA260-1）を1.23 g 得た。（収率39%）

【0311】

【化101】



【0312】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.89 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 6.12 (s, 2H)

EI-MS m/z : 266 (M^+)

【0313】

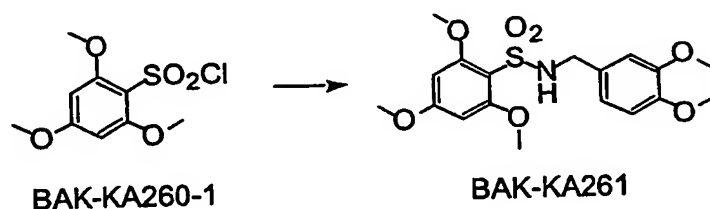
製造例 90

N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]
]-2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホンアミドの合成:

製造例 78 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-KA261) を収率 78 %
で得た。

【0314】

【化102】



【0315】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.85 (s, 9H), 4.02 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 4.21 (s, 4H), 5.31 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 6.09 (s, 2H),
6.68–6.76 (m, 3H)

EI-MS m/z : 395 (M^+)

【0316】

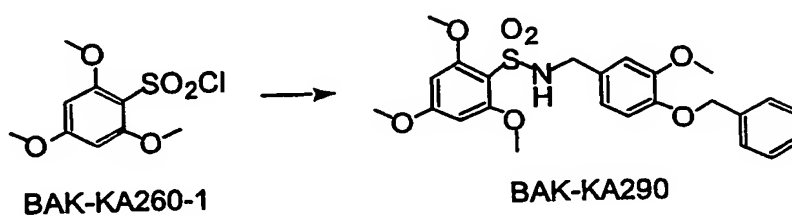
製造例 91

N-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシベンジル]-2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホンアミドの合成:

製造例 78 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-KA290) を収率 86 %
で得た。

【0317】

【化103】



【0318】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.81 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (d, $J=3.7\text{ Hz}$, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 5.32 (t, $J=3.7\text{ Hz}$, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.60–6.79 (m, 3H), 7.29–7.44 (m, 5H)

EI-MS m/z : 473 (M^+)

【0319】

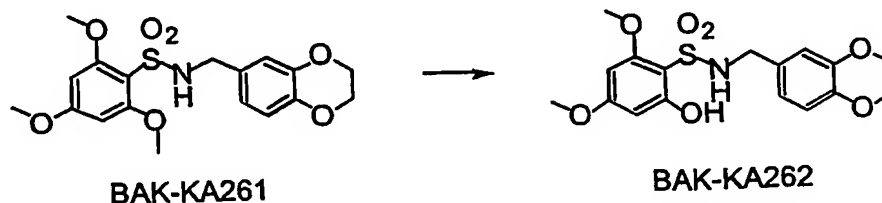
製造例 92

N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-6-イル)メチル]-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシベンゼンスルホンアミドの合成:

製造例90で得たBAK-KA261 1.26 g (3.19 mmol)、ヨウ化リチウム 2.13 g (15.9 mmol)、無水ジオキサン 30 mLを14時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→1:1)で精製し、表題化合物(BAK-KA262)を946.5 mg得た。(収率78%)

【0320】

【化104】



【0321】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.98 (d, 2H),
4.21 (s, 4H), 5.94 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.61–6.76 (m, 3H), 9.84 (s, 1H)

EI-MS m/z : 381 (M^+)

【0322】

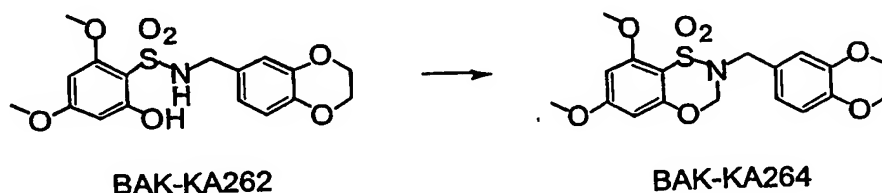
製造例 93

2-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-6,8-ジメトキシ-4,1,2-ベンゾキサジアジン-1,1-ジオキシドの合成:

製造例92で得たBAK-KA262 436 mg (1.14 mmol)、ホルマリン水溶液 10.0 mL、酢酸 0.50 mL、無水メタノール 20 mLを69.5時間加熱還流した。反応液に1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3：1→クロロホルム）で精製し、表題化合物（BAK-KA264）を272 mg得た。（収率60%）

【0323】

【化105】



【0324】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.81 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.27 (s, 4H),
4.34 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.09 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.87–6.

93 (m, 3H),

EI-MS m/z: 393 (M⁺)

【0325】

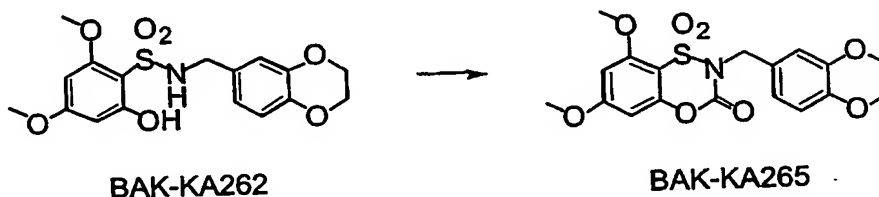
製造例 94

2-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]-6,8-ジメトキシ-4,1,2-ベンゾキサチアジン-3(2H)-オン-1,1-ジオキシドの合成:

製造例80と同様の方法で、表題化合物(BAK-KA265)を収率87%で得た。

【0326】

【化106】



【0327】

¹H-NMR (CDCl₃) d:

3.85 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.22 (s, 4H),
4.92 (s, 2H), 6.32 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.0 Hz, 1H)

EI-MS m/z: 407 (M⁺)

【0328】

製造例 95

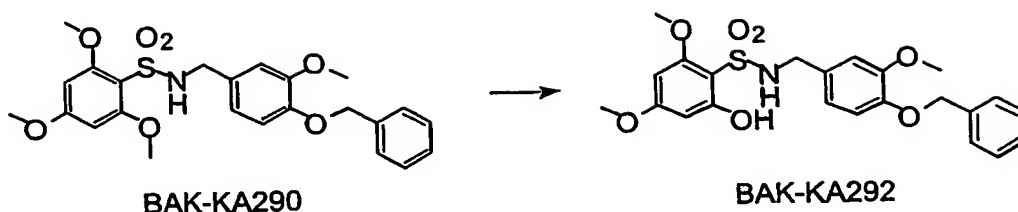
N-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシベンジル]-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシベンゼンスルホンアミドの合成:

製造例92と同様の方法で表題化合物(BAK-KA292)を2.20g得

た。(収率; 定量的)

【0329】

【化107】



【0330】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.68 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H),
4.03 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.90 (d, $J=2.3$
Hz, 1H), 6.11 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.57–6.77 (
m, 3H), 7.29–7.45 (m, 5H), 9.86 (s, 1H)

ESI-MS m/z : 459 (M^+)

【0331】

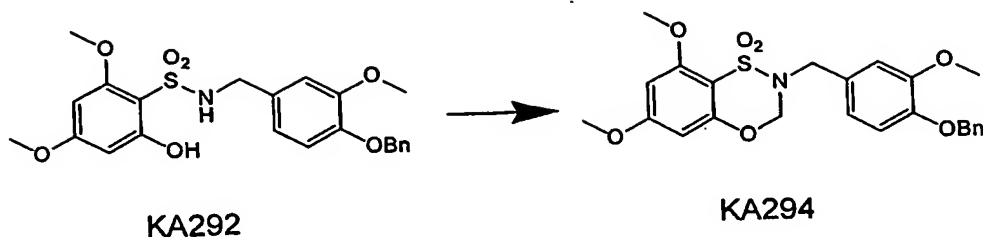
製造例 96

2-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシベンジル]-2,3-ジヒ
ドロ-6,8-ジメトキシ-4,1,2-ベンゾキサチアジン-1,1-ジオ
キシドの合成:

製造例95で得たBAK-KA292 1.00 g (2.18 mmol)、ホル
マリン水溶液 20.0 mL、酢酸 1.00 mL、無水メタノール 20.0 mLを
19.5時間加熱還流した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢
酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾
燥し、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エ
チル=4:1→2:1) で精製し、表題化合物 (BAK-KA294) を566
mg得た。(収率55%)

【0332】

【化108】



【0333】

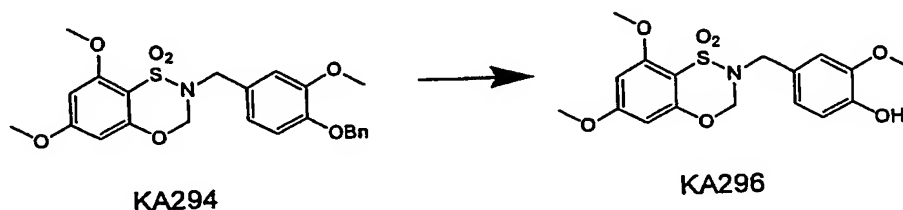
製造例 97

2,3-ジヒドロ-2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-6,8-ジメトキシ-4,1,2-ベンゾキサチアジン-1,1-ジオキシドの合成:

製造例83と同様の方法で、表題化合物(BAK-KA296)を収率42%で得た。

【0334】

【化109】



【0335】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.81 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 3H),
4.37 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.66 (s, 1H),
6.10 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 6.17 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H),
6.84-6.94 (m, 3H)

EI-MS m/z : 381 (M^+)

【0336】

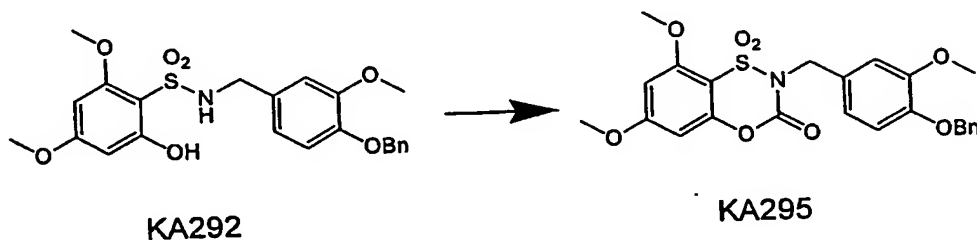
製造例 98

2-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシベンジル]-6,8-ジメ
トキシ-4,1,2-ベンゾキサチアジン-3(2H)-オン-1,1-ジ
オキシドの合成:

製造例80と同様の方法で、表題化合物(BAK-KA295)を得た。

【0337】

【化110】



【0338】

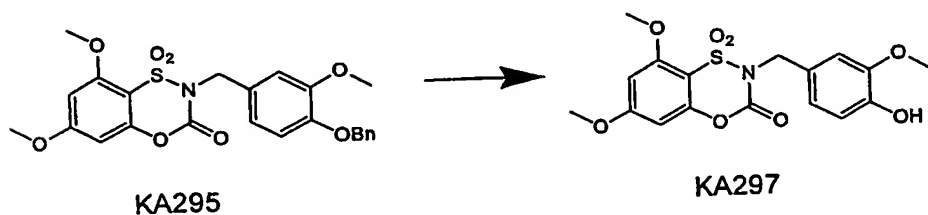
製造例 99

6,8-ジメトキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-
4,1,2-ベンゾキサチアジン-3(2H)-オン-1,1-ジ
オキシドの合成:

製造例83と同様の方法で、表題化合物(BAK-KA297)を収率18%
(2工程)で得た。

【0339】

【化111】



【0340】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.98 (s, 3H),
 4.95 (s, 2H), 5.61 (s, 1H), 6.32 (d, J=2.2
 Hz, 1H), 6.36 (t, J=2.2 Hz, 1H), 6.83-7.10 (
 m, 3H),
 EI-MS m/z: 395 (M⁺)

【0341】

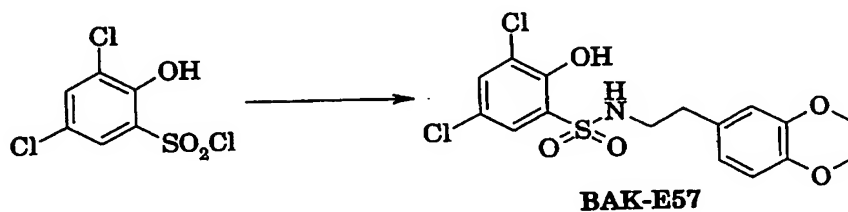
製造例 100

3,5-ジクロロ-N-[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキ
 シン-6-イル)エチル]-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドの合
 成:

製造例78と同様の方法で、表題化合物(BAK-E57)を収率78%で得
 た。

【0342】

【化112】



【0343】

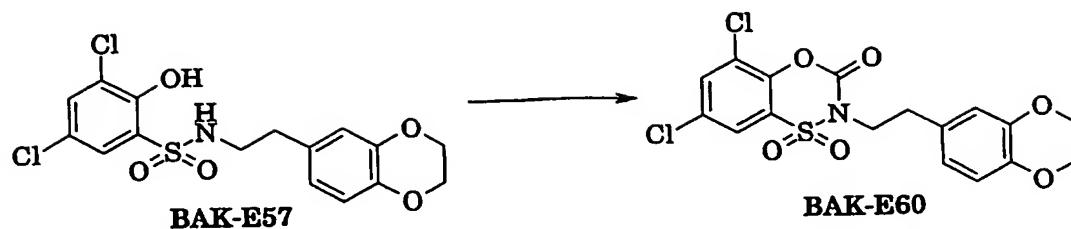
製造例 101

6,8-ジクロロ-2-[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキ
 シン-6-イル)エチル]-4,1,2-ベンゾキサジアジン-3(2H)
 -オンの合成:

製造例80と同様の方法で、表題化合物(BAK-E60)を収率47%で得
 た。

【0344】

【化113】



【0345】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.92–3.00 (m, 2H), 4.03–4.14 (m, 2H), 4.22 (s, 4H), 6.65 (dd, $J=2.0, 8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H) .

【0346】

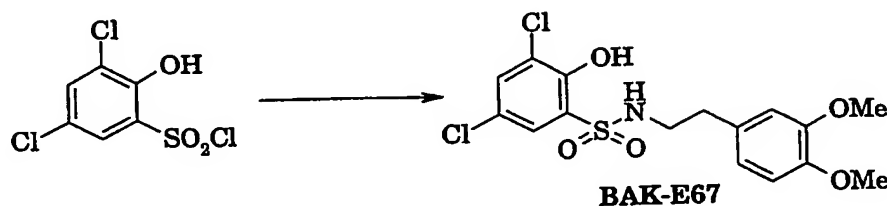
製造例 102

3,5-ジクロロ-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドの合成:

製造例78と同様の方法で、表題化合物(BAK-E67)を収率86%で得た。

【0347】

【化114】



【0348】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.73 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.28 (t, 6.6 Hz, 2H),
 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.57 (d, $J=2.0$
 Hz, 1H), 6.61 (dd, $J=2.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.78 (
 d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.
 53 (d, $J=2.5$ Hz, 1H).

EI-MS m/z : 405 (M^+).

【0349】

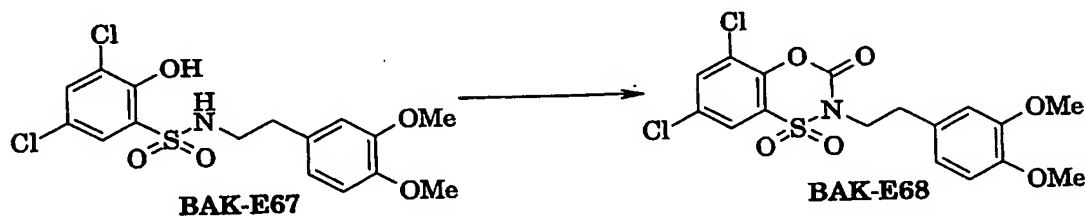
製造例 103

5,7-ジクロロ-2-(3,4-ジメトキシフェネチル)-4,1,2-ベ
 ンゾキサチアジン-3(2H)-オンの合成:

製造例80と同様の方法で、表題化合物(BAK-E68)を収率93%で得
 た。

【0350】

【化115】



【0351】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.03 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H),
 4.12 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.72 (s, 2H),
 7.65 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=2.4$ Hz, 1
 H).

EI-MS m/z : 431 (M^+).

【0352】

製造例 104

エチル 3-[N-(2-ベンジルオキシ-3,5-ジクロロベンゾイ

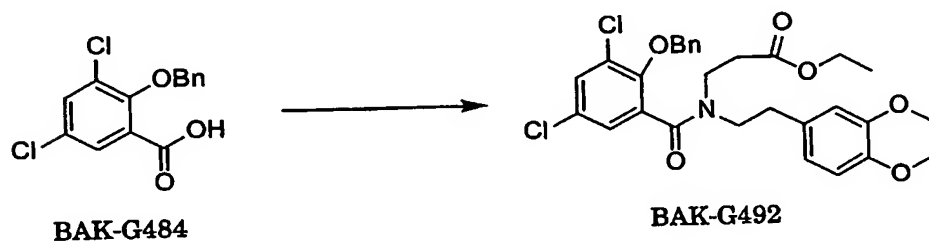
ル) -N-(3,4-ジメトキシフェネチル) アミノ] プロピオネー

トの合成:

2-ベンジルオキシ-3,5-ジクロロ安息香酸 667.3 mg (2.25 mmol)、エチル 3-[[2-(3,4-ジメトキシフェニル) エチル]アミノ]プロパノエート・塩酸塩 681 mg (2.25 mmol)、DIEA 0.94 mL (5.4 mmol)、DMF 13 mL に、DEPC 0.41 mL (2.7 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、表題化合物 (BAK-G492) 1.27 g (収率 100%) を得た。

【0353】

【化116】



【0354】

EI-MS m/z : 559 (M^+).

【0355】

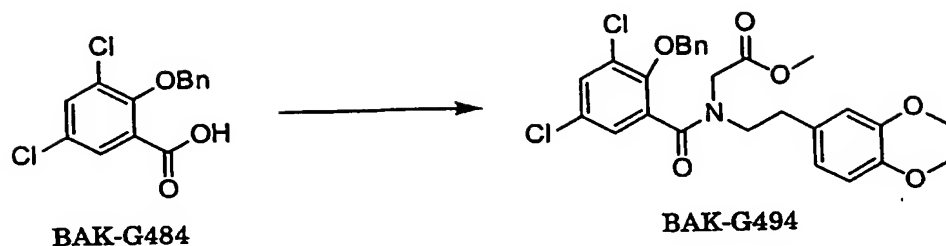
製造例 105

メチル [N-(2-ベンジルオキシ-3,5-ジクロロベンゾイル) -N-(3,4-ジメトキシフェネチル) アミノ] アセテートの合成:

製造例 104 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G494) を収率 99% で得た。

【0356】

【化117】



【0357】

EI-MS m/z : 531 (M^+).

【0358】

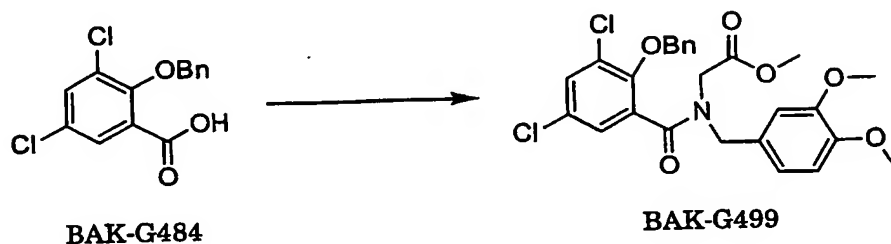
製造例 106

メチル [N-(2-ベンジルオキシ-3,5-ジクロロベンゾイル)-N-(3,4-ジメトキシベンジル) アミノ] アセテートの合成:

製造例104と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G499) を収率73%で得た。

【0359】

【化118】



【0360】

EI-MS m/z : 517 (M^+).

【0361】

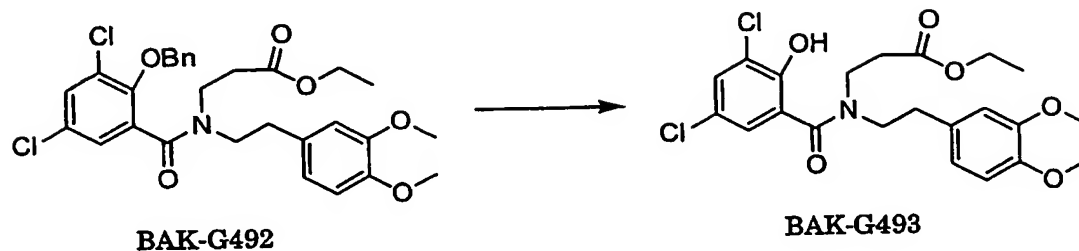
製造例 107

エチル 3-[N-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル) アミノ] プロピオネートの合成:

製造例 66 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G493) を収率 91% で得た。

【0362】

【化119】



【0363】

EI-MS m/z : 469 (M^+).

【0364】

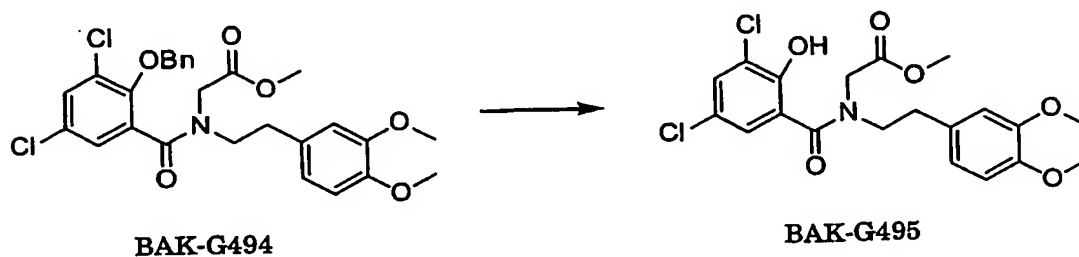
製造例 108

メチル [N-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)アミノ]アセテートの合成:

製造例 66 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G495) を収率 91% で得た。

【0365】

【化120】



【0366】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.81 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.62 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H)

), 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (s, 3H),
 4.19 (s, 2H), 6.50-6.65 (m, 2H), 6.75-
 6.85 (m, 2H), 7.37 (d, $J=2.5$ Hz, 1H).

EI-MS m/z : 441 (M^+).

【0367】

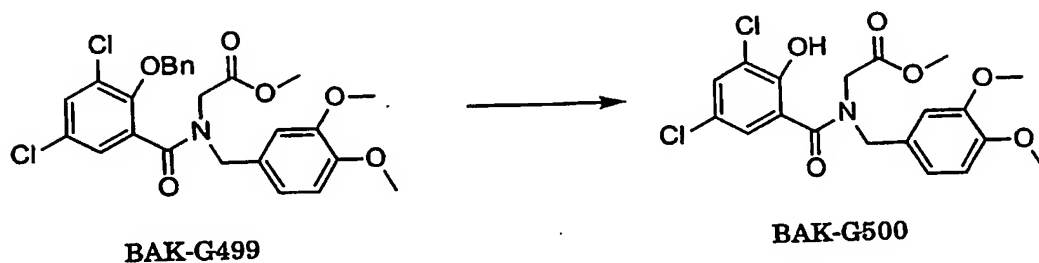
製造例 109

メチル [N-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-N-(3,4-ジメトキシベンジル) アミノ] アセテートの合成:

製造例66と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G500) を収率90%で得た。

【0368】

【化121】



【0369】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.78 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H),
 4.10 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 3H),
 7.26 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=2.5$
 Hz, 1H).

EI-MS m/z : 427 (M^+).

【0370】

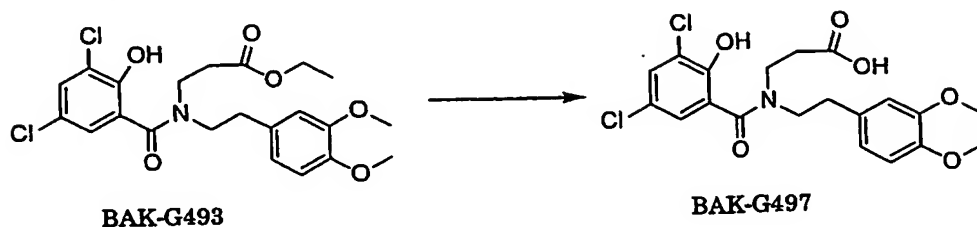
製造例 110

3-[N-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル) アミノ] プロピオン酸の合成:

製造例 68 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G497) を収率 98% で得た。

【0371】

【化122】



【0372】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.65–2.85 (m, 4H), 3.59 (m, 2H), 3.79 (m, 2H),
3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.45–6.60 (m, 2H), 6.75–6.80 (m, 2H), 7.31 (d, $J=2.5$ Hz, 1H).

EI-MS m/z : 441 (M^+).

【0373】

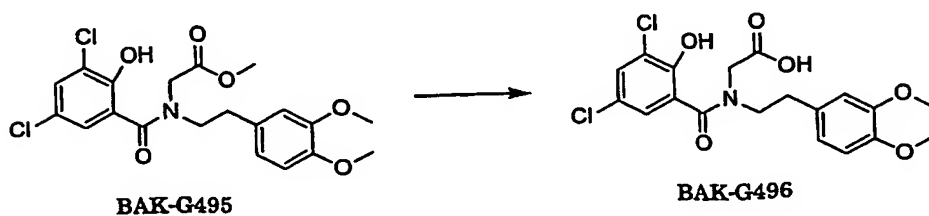
製造例 111

[N-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)アミノ]酢酸の合成:

製造例 68 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G496) を収率 100% で得た。

【0374】

【化123】



【0375】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.81 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 3.62 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H),
 3.82 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.22 (s, 2H),
 6.50–6.65 (m, 2H), 6.75–6.85 (m, 2H),
 7.37 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 427 (M^+).

【0376】

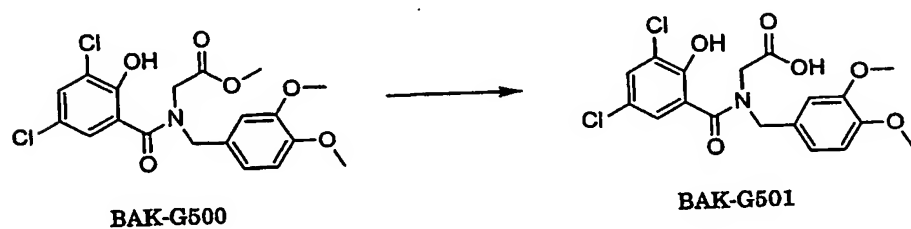
製造例 112

[N-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-N-(3,4-ジメトキシベンジル) アミノ] 酢酸の合成:

製造例68と同様の方法で、表題化合物 (BAK-G501) を収率100%で得た。

【0377】

【化124】



【0378】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.14 (s, 2H),
 4.63 (s, 2H), 6.70–6.90 (m, 3H), 7.26 (d, $J=$
 2.5 Hz , 1H), 7.43 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H).

EI-MS m/z : 413 (M^+).

【0379】

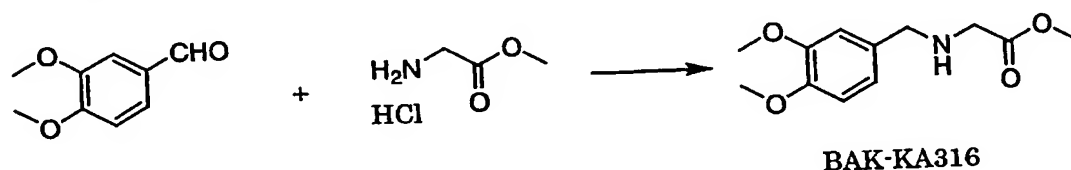
製造例 113

メチル [(3,4-ジメトキシベンジル) アミノ] アセテートの合成:

3,4-ジメトキシベンズアルデヒド 1.66 g (10.0 mmol)、グリシンメチルエステル塩酸塩 1.38 g (11.0 mmol)、トリエチルアミン 1.6 mL (11.4 mmol)、トリアセトキシヒドロホウ素化ナトリウム 4.2 g (19.8 mmol)、塩化メチレン 80 mLを室温で5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→クロロホルム:メタノール=30:1)にて精製し、表題化合物(BAK-KA316)を2.27 g得た。(収率95%)

【0380】

【化125】



【0381】

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

3.42 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 2H),
3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.83–6.89 (m,
3H)

MS (EI) E/Z 239 (M)

【0382】

製造例 114

メチル [[(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) スルホニル]

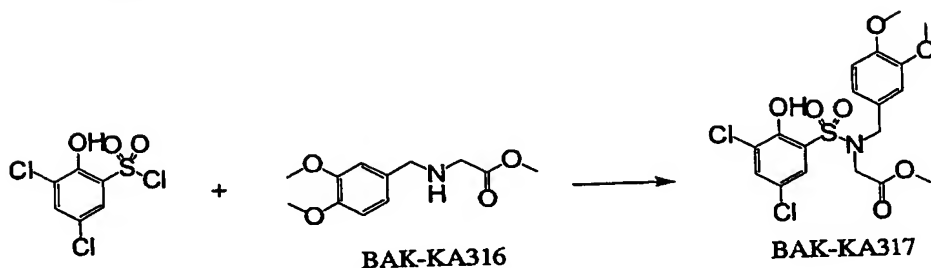
(3,4-ジメトキシベンジル) アミノ] アセテートの合成:

3,5-ベンゼンスルホニルクロリド 2.22 g (8.52 mmol)、製造例113で得たBAK-KA316 2.04 g (8.52 mmol)、トリエチルアミン 3.57 mL (25.6 mmol)、クロロホルム 85 mLを室温で17.5時間攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

マグネシウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）にて精製し、表題化合物（BAK-KA317）を３．２８ｇ得た。（収率８３％）

【0383】

【化126】



【0384】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.67 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H),
3.98 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.74–6.81 (m, 3
H), 7.58 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H)

MS (EI) E/Z 463 (M), 465 (M+2)

【0385】

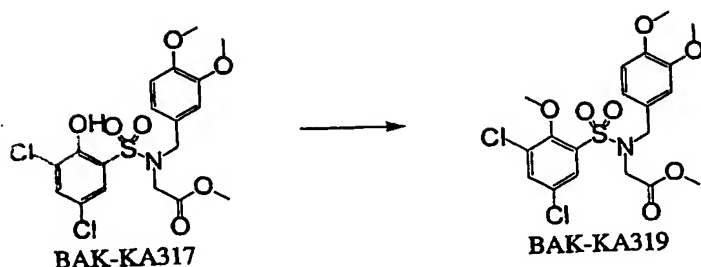
製造例 115

メチル [[(3,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル) スルホニル]
(3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ] アセテートの合成:

製造例114で得たBAK-KA317 929mg (2.00mmol)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 0.29mL (2.2mmol)、ジメチルホルムアミド 0.7mLを110℃で1時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）にて精製し、表題化合物（BAK-KA319）を692mg得た。（収率72％）

【0386】

【化127】



【0387】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.62 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99 (s, 2H),
 4.01 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 6.75 (m, 3H),
 7.57 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=2.6\text{ Hz}$,
 1H)

MS (EI) E/Z 477 (M), 479 (M+2)

【0388】

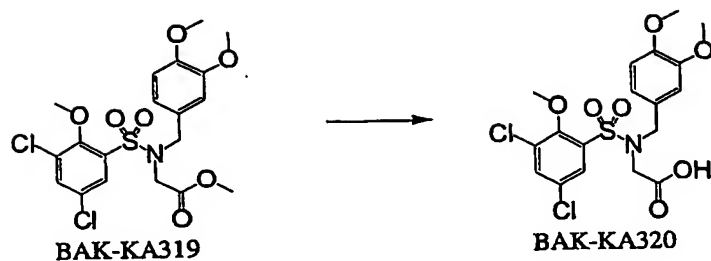
製造例 116

[[(3,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル) スルホニル] (3,
 4-ジメトキシベンジル) アミノ] 酢酸の合成:

製造例115で得たBAK-KA319 692mg (1.45mmol)、水酸化ナトリウム 174mg (4.35mmol)、メタノール 5mL、水 5mLを室温で15時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、塩化メチレン-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (BAK-KA320) を350mg得た。(収率52%)

【0389】

【化128】



【0390】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.03 (s, 3H),
 4.06 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.71–6.76 (m, 3
 H), 7.57 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=2.6$
 Hz, 1H)

MS (EI) E/Z 463 (M), 465 ($M+2$)

【0391】

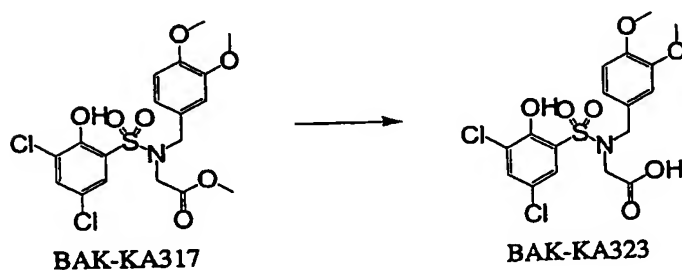
製造例 117

[[(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) スルホニル] (3,
 4-ジメトキシベンジル) アミノ] 酢酸の合成:

製造例 116 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-KA323) を収率 53
 % で得た。

【0392】

【化129】



【0393】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.04 (s, 2H),
4.38 (s, 2H), 6.72–6.78 (m, 3H), 7.57 (d, J =
2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H)

MS (EI) E/Z 449 (M), 451 ($M+2$)

【0394】

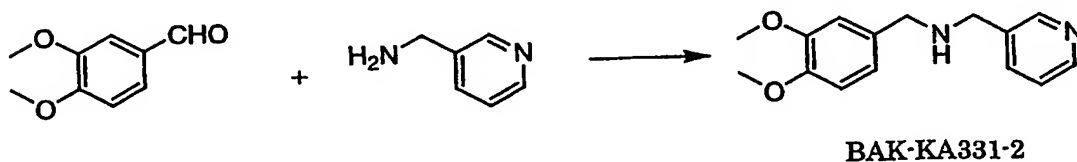
製造例 118

N-(3,4-ジメトキシベンジル)-1-(3-ピリジニル)メタンア
ミンの合成:

3,4-ジメトキシベンズアルデヒド 5.00 g (30.0 mmol)、3-ア
ミノメチルピリジン 3.1 mL (30.4 mmol)、無水硫酸マグネシウム 5
g、無水ジエチルエーテル 20 mL を室温で3時間攪拌した。硫酸マグネシウ
ムを濾過し、濃縮後、テトラヒドロホウ素化ナトリウム 1.1 g (29.0 mm
ol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後
、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1→クロ
ロホルム:メタノール=20:1) にて精製し、表題化合物 (BAK-KA33
1-2) を 4.59 g 得た。(収率 59%)

【0395】

【化130】



【0396】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.75 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.88 (s, 3H),
3.89 (s, 3H), 6.84–6.89 (m, 3H), 7.27 (dd,

$J = 4.8, 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (ddd, $J = 1.7, 2.0$,
 7.8 Hz , 1H), 8.51 (dd, $J = 1.7, 4.8 \text{ Hz}$, 1H),
 8.58 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H)

MS (EI) E/Z 258 (M)

【0397】

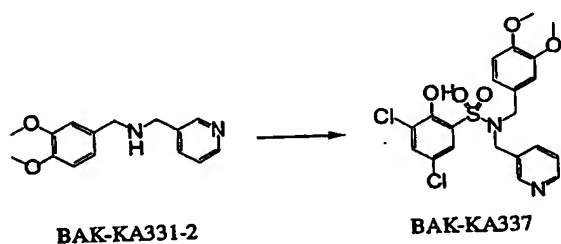
製造例 119

3,5-ジクロロ-N-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-ヒドロキシ
 -N-[(3-ピリジニル)メチル]ベンゼンスルホンアミドの合成:

3,5-ベンゼンスルホニルクロリド 506 mg (1.94 mmol)、製造
 例118で得たBAK-KA331-2 500 mg (1.94 mmol)、トリ
 エチルアミン 0.8 mL (5.73 mmol)、クロロホルム 20 mLを室温で
 15時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホル
 ムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、更
 に塩化メチレン-ヘキサン-エタノールから再結晶し、表題化合物(BAK-K
 A337)を683 mg得た。(収率73%)

【0398】

【化131】



【0399】

分子量; 483.365 ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$)

融点; 147-148°C (CH_2Cl_2 -hexane-EtOHから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.74 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.31 (s, 2H),

4.39 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 6.51–6.75 (m, 3H), 7.49–7.57 (m, 3H), 8.34 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H)

MS (EI) E/Z 482 (M), 484 (M+2)

【0400】

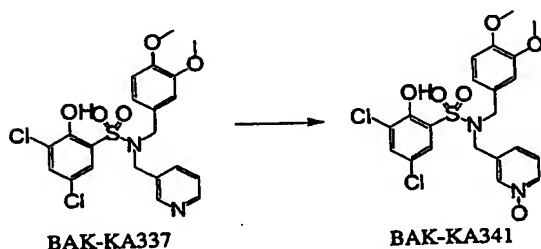
製造例 120

3-[[[(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)スルホニル](3,4-ジメトキシベンジル)アミノ]メチル]ピリジン1-オキシドの合成:

製造例119で得たBAK-KA337 300mg (0.66mmol)、m-CPBA 114mg (0.97mmol)、塩化メチレン 12mLを室温で3.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、塩化メチレン-ヘキサン-メタノールから再結晶し、表題化合物(BAK-KA341)を244mg得た。(収率79%)

【0401】

【化132】



【0402】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.71 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.51–6.69 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 7.57 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.28 (s, 1H)

MS (EI) E/Z 482 (M-O)

MS (FAB) +FAB 499.1 (M+1),

-FAB 497.0 (M-1)

【0403】

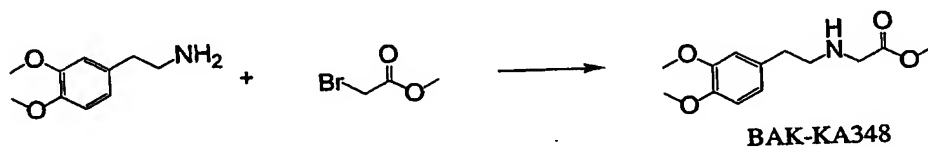
製造例 121

メチル [[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]アミノ]アセテートの合成:

3,4-ジメトキシフェネチルアミン 3.38 mL (20.0 mmol)、2-ブロモ酢酸メチル 1.9 mL (20.0 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 3.48 mL (20.0 mmol)、無水アセトニトリル 240 mLを80℃で24時間攪拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→クロロホルム:メタノール=30:1)にて精製し、表題化合物(BAK-KA348)を3.89 g得た。(収率77%)

【0404】

【化133】



【0405】

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

2.72-2.91 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.74-6.83 (m, 3H)

MS (EI) E/Z 253 (M)

【0406】

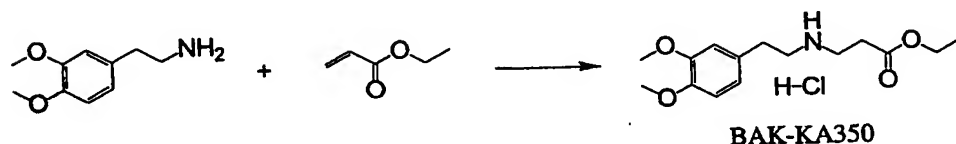
製造例 122

エチル 3-[[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]アミノ]プロパノエート・ハイドロクロライドの合成:

3,4-ジメトキシフェニルアミン 3.00 mL (17.2 mmol)、アクリル酸エチル 1.86 mL (17.2 mmol)、無水エタノール 5.00 mL を室温で2時間攪拌した。反応液に濃塩酸 2.0 mLを加え、アセトノージエチルエーテルから結晶化後、濾取し、ジエチルエーテルで結晶を洗浄し、表題化合物 (BAK-KA350) を4.24 g得た。(収率81%)

【0407】

【化134】



【0408】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1.21 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 2.75–2.91 (m, 4H),
3.14 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.75 (s, 3H),
4.11 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 6.75–6.92 (m, 3H),
9.02 (brs, 2H)

MS (EI) E/Z 279 ($M-\text{HCl}$)

【0409】

製造例 123

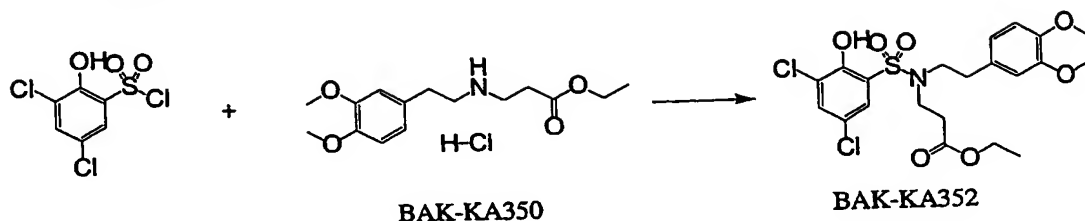
エチル 3-[[(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) スルホニル] [(3,4-ジメトキシフェニル) エチル] アミノ] プロピオネートの合成:

3,5-ベンゼンスルホニルクロリド 500 mg (2.89 mmol)、製造例122で得たBAK-KA350 878 mg (2.89 mmol)、トリエチルアミン 1.2 mL (8.59 mmol)、クロロホルム 30 mLを室温で1.5時間攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:

酢酸エチル=1:1)にて精製し、表題化合物(BAK-K352)を942mg得た。(収率64%)

【0410】

【化135】



【0411】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.27 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 2.62 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.78 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 3.46 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 3.56 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.15 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H)

MS (EI) E/Z 505 (M), 507 ($M+2$)

【0412】

製造例 124

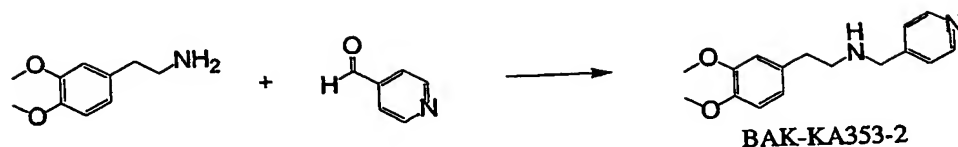
2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[(4-ピリジニル)メチル]エタンアミンの合成:

ピリジン-4-カルボキシアリデヒド 2.5 mL (26.8 mmol)、3,4-ジメトキシフェネチルアミン 4.50 mL (26.8 mmol)、シアノトリヒドロホウ素化ナトリウム 1.35 g (21.5 mmol)、無水メタノール 400 mLを加え、室温で17時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=40:1→クロロホルム:メタノール=20:1)に

て精製し、表題化合物 (BAK-KA353-2) を 3.78 g 得た。(収率 52%)

【0413】

【化136】



【0414】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.78–2.89 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 6.70–6.84 (m, 3H), 7.21 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 8.53 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H)

MS (EI) E/Z 272 (M)

【0415】

製造例 125

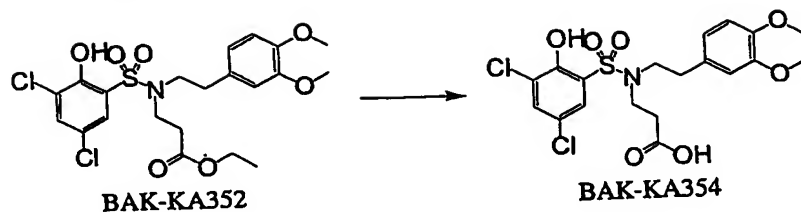
3-[[(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) スルホニル]
[(3,4-ジメトキシフェニル) エチル] アミノ] プロピオン酸

の合成:

製造例123で得たBAK-KA352 529mg (1.04mmol)、濃塩酸 3.00mL、ギ酸 6.00mL、水 3.00mLを加え、室温で3時間攪拌し、更に、60℃で2.5時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、塩化メチレン-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (BAK-KA354) を 364mg 得た。(収率 73%)

【0416】

【化137】



【0417】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.68 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.79 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.47 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.55 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.86 (s, 6H), 6.64–6.81 (m, 3H), 7.44 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H)

MS (EI) E/Z 477 (M), 479 (M+2)

【0418】

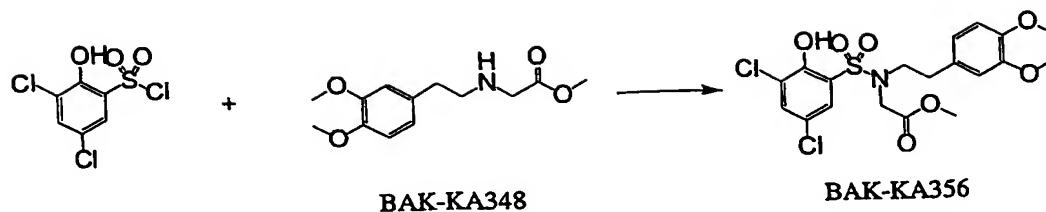
製造例 126

メチル [[(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) スルホニル] [(3,4-ジメトキシフェニル) エチル] アミノ] アセテートの合成:

3,5-ベンゼンスルホニルクロリド 500mg (2.89mmol)、製造例121で得たBAK-KA348 732mg (2.89mmol)、トリエチルアミン 1.2mL (8.59mmol)、クロロホルム 30mLを室温で1時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) にて精製し、BAK-KA356を762mg得た。(収率5%)

【0419】

【化138】



【0420】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.79 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.49 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 6.60–6.79 (m, 3H), 7.53 (s, 2H), 9.00 (s, 1H)

MS (EI) E/Z 477 (M), 479 (M+2)

【0421】

製造例 127

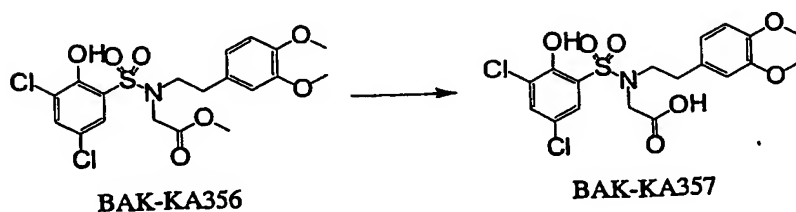
[[(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) スルホニル]
[2-(3,4-ジメトキシフェニル) エチル] アミノ] 酢酸の

合成:

製造例 116 と同様の方法で、表題化合物 (BAK-KA357) を収率 87 % で得た。

【0422】

【化139】



【0423】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.79 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.51 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 6.48–6.75 (m, 3H), 7.51 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=2.5$ Hz, 1H)
 MS (EI) E/Z 463 (M), 465 (M+2)

【0424】

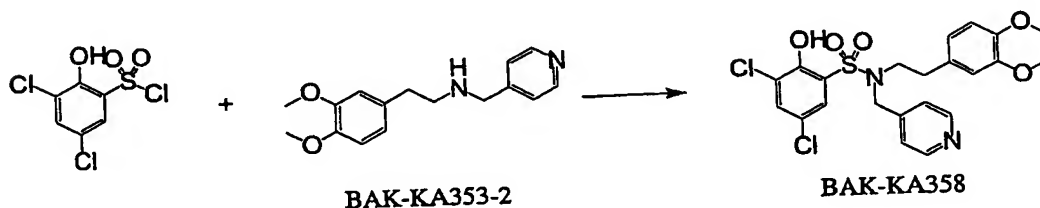
製造例 128

3,5-ジクロロ-N-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]-2-ヒドロキシ-N-[(4-ピリジル)メチル]ベンゼンスルホンアミドの合成:

3,5-ベンゼンスルホニルクロリド 1.00 g (5.79 mmol)、製造例 124 で得た BAK-KA353-2 1.50 g (5.50 mmol)、トリエチルアミン 2.42 mL (17.3 mmol)、クロロホルム 60 mL を室温で 4.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=5:1) にて精製し、更に塩化メチレン-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (BAK-KA358) を 821 mg 得た。(収率 29%)

【0425】

【化140】



【0426】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.64 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.42 (s, 2H)

H), 6.48-6.75 (m, 3H), 7.19 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 7.47 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H)

MS (EI) E/Z 496 (M), 498 (M+2)

【0427】

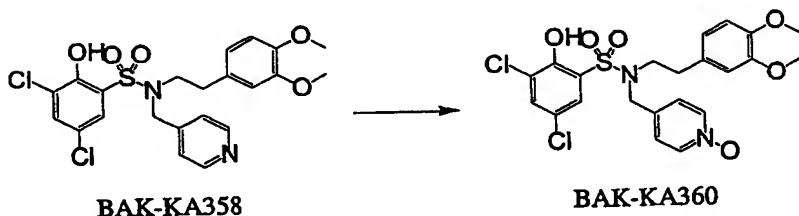
製造例 129

4-[[[(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)スルホニル]
[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]アミノ]メチル]ピ
リジン 1-オキシドの合成:

製造例128で得たBAK-KA358 300mg (0.60mmol)、m-CPBA 156mg (0.90mmol)、塩化メチレン 12mLを室温で4時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで結晶を洗浄し、表題化合物 (BAK-KA360) を257mg得た。(収率83%)

【0428】

【化141】



【0429】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.63 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.44 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 6.45-6.73 (m, 3H), 7.18 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H)

MS (FAB) +FAB 513.1 (M+1),

-FAB 511.0 (M-1)

【0430】

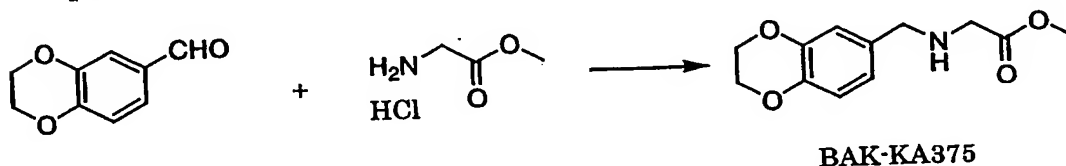
製造例 130

メチル [[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)
メチル] アミノ] アセテートの合成:

3,4-エチレンジオキシベンズアルデヒド 2.00 g (12.2 mmol)、
グリシンメチルエステル塩酸塩 1.53 g (12.2 mmol)、シアノトリヒ
ドロホウ素化ナトリウム 613 mg (9.75 mmol)、無水メタノール 2
00 mL を室温で 23 時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム
水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾
燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=
1:1→クロロホルム:メタノール=20:1) にて精製し、表題化合物 (BA
K-KA375) を 804 mg 得た。(収率 28%)

【0431】

【化142】



【0432】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.40 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.72 (s, 3H),
4.24 (s, 4H), 6.79-6.84 (m, 3H)

MS (EI) E/Z 237 (M)

【0433】

製造例 131

2,3-ジヒドロ-6- [(E)-2-メトキシビニル] -1,3-ベンゾ
ジオキシシンおよび

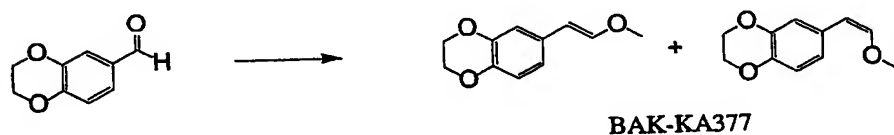
2,3-ジヒドロ-6- [(Z)-2-メトキシビニル] -1,3-ベンゾ

ジオキシンの合成:

窒素雰囲気下、無水メタノール 54 mL に水素化ナトリウム (60% in oil) 1.06 g (26.5 mmol) を 0℃ で加え、更に、メチレンジオキシトリフェニルフォスフィンクロリド 8.27 g (24.1 mmol) の無水メタノール溶液 50 mL を滴下し、室温で 30 分攪拌した。反応液を濃縮後、ベンゼンで含有するメタノールを共沸除去し、減圧乾燥した。得られた粗生成物に 3,4-エチレンジオキシベンズアルデヒド 3.0 g (18.3 mmol) のベンゼン溶液 64 mL を加え、3 時間加熱還流し、更に、室温で 19 時間攪拌した。反応液を、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10:1) にて精製し、表題化合物 (BAK-KA377) を混合物として 3.81 g 得た。(定量的収率)

【0434】

【化143】



【0435】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.65, 3.74 (s, $3\text{H} \times 2$), 4.23, 4.24 (s, $4\text{H} \times 2$),
 5.11 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.70 (d, $J = 12.9 \text{ Hz}$,
 1H), 6.04 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.71–6.79 (m,
 4H), 6.90 (d, $J = 12.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.98–7.21 (m,
 2H)

MS (EI) E/Z 384 (M)

【0436】

製造例 132

[[(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) スルホニル] [(2,
 3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル) メチル] アミ

ノ] 酢酸の合成:

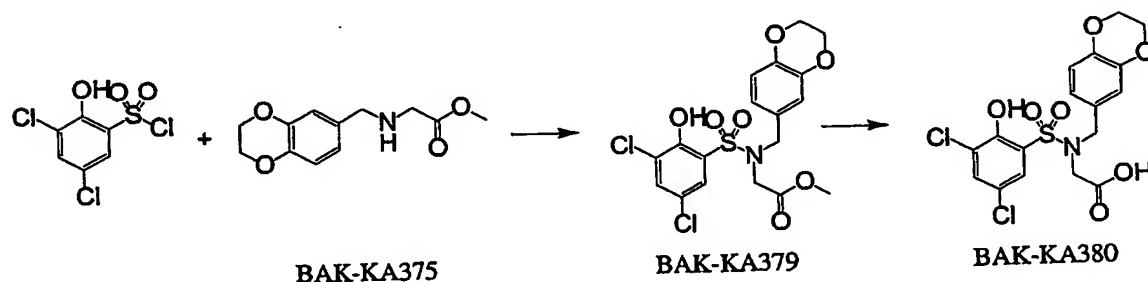
3,5-ベンゼンスルホニルクロリド 585mg (3.39mmol)、製造例130で得たBAK-KA375 804mg (3.39mmol)、トリエチルアミン 1.42mL (10.2mmol)、クロロホルム 35mLを室温で3.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1 →ヘキサン:酢酸エチル=1:1) にて精製し、表題化合物のメチルエステル体 (BAK-KA379) を971mg得た。(収率62%)

【0437】

上記で得られたBAK-KA379 971mg (2.10mmol)、水酸化ナトリウム 252mg (6.30mmol)、メタノール 5mL、水 5mLを室温で4.5時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、塩化メチレン→ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (BAK-KA380) を762mg得た。(収率81%)

【0438】

【化144】



【0439】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

4.05 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.35 (s, 2H),
6.68 (dd, $J=2.1, 8.2\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=$

2.5 Hz, 1H), 7.60 (d, $J=2.5$ Hz, 1H)

MS (EI) E/Z 446 (M)

【0440】

製造例 133

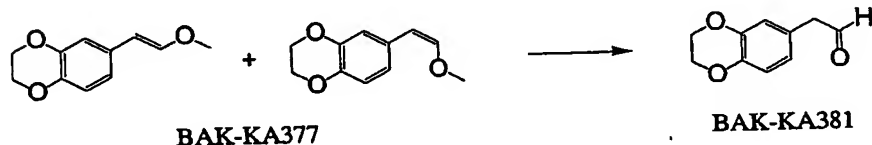
(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキシ-6-イル) アセトアルデヒ

ドの合成:

製造例131で得たBAK-KA377 3.81 g (19.8 mmol)、硫酸 1.82 mL、無水テトラヒドロフラン 95 mL、水 18 mLを5時間加熱還流した。反応液を濃縮し、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) にて精製し、表題化合物 (BAK-KA381) を2.67 g得た。(収率76%)

【0441】

【化145】



【0442】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

3.57 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 6.64–6.88 (m, 3H), 9.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)

MS (EI) E/Z 178 (M)

【0443】

製造例 134

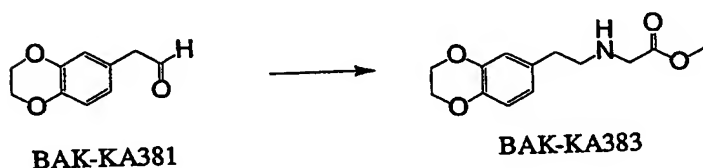
メチル [[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ-6-イル) エチル] アミノ] アセテートの合成:

製造例133で得たBAK-KA381 2.67 g (15.0 mmol)、グリシンメチルエステル塩酸塩 2.50 g (19.9 mmol)、シアノトリヒド

ロホウ素化ナトリウム 754 mg (12.0 mmol)、無水メタノール 200 mL を室温で 14.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1→クロロホルム：メタノール＝10：1）にて精製し、表題化合物（BAK-KA383）を 2.25 g 得た。（収率 60%）

【0444】

【化146】



【0445】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.66–2.74 (m, 2H), 2.80–2.88 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.24 (s, 4H), 6.65–6.81 (m, 3H)

MS (EI) E/Z 251 (M)

【0446】

製造例 135

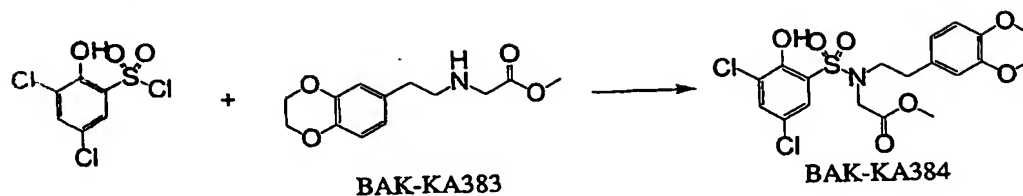
メチル [[(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) スルホニル] [2- (2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル) エチル] アミノ] アセテートの合成:

3,5-ベンゼンスルホニルクロリド 1.54 g (8.95 mmol)、製造例 134 で得た BAK-KA383 2.25 g (8.95 mmol)、トリエチルアミン 3.75 mL (26.9 mmol)、クロロホルム 89 mL を室温で 16 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢

酸エチル=2:1)にて精製し、表題化合物(BAK-KA384)を2.21g得た。(収率52%)

【0447】

【化147】



【0448】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.74 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.45 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.24 (s, 4H), 6.54–6.78 (m, 3H), 7.54 (s, 2H)

MS (EI) E/Z 475 (M)

【0449】

製造例 136

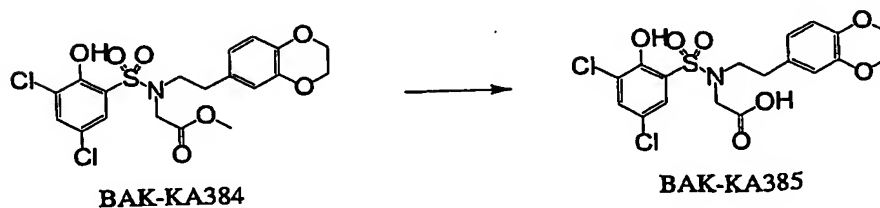
[[(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)スルホニル][2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)エチル]

アミノ]酢酸の合成:

製造例116と同様の方法で、表題化合物(BAK-KA385)を収率90%で得た。

【0450】

【化148】



【0451】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.74 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.47 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.24 (s, 4H), 6.54–6.78 (m, 3H), 7.52 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H)

MS (EI) E/Z 461 (M)

【0452】

製造例 137

2-[[(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) スルホニル] (3,4-ジメトキシフェネチル) アミノ] -N-メチルアセタミド
の合成:

製造例135で得たBAK-KA384 2.76 g (5.77 mmol)、メチルアミンメタノール溶液 (40%溶液) 5.00 mL、メタノール 5.00 mLを室温で17時間攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、塩化メチレン-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (BAK-KA389) を1.95 g得た。

【0453】

更に、濾液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) にて精製し、同じく表題化合物 (BAK-KA389) を358 mg得た。(収率84%)

【0454】

【化149】



【0455】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.59 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.80 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 3H), 3.48 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 3.86 (s, 8H), 6.62 (brs, 1H), 6.63-6.80 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 9.17 (s, 1H)

MS (EI) E/Z 476 (M^+)

【0456】

試験例 1

カプサイシン誘発咳嗽モデルを用いた鎮咳作用の確認試験(1):

Hartley系モルモット(東京実験動物、雄、5週齢)をボディー・プレシスモグラフのシリンダー内に入れ、シリンダーの前面から超音波ネブライザーを接続し、カプサイシン生理食塩水溶液を7~10分間吸入させ咳を惹起させた。ボディー・プレシスモグラフの内圧変化をポリグラフに記録させ、ポリグラフの変化と動物の胸部の動きを同時に観察しながら、咳の発生回数を計測した。

【0457】

鎮咳作用は、被験化合物投与前の咳発生回数(pre値)と被験化合物の経口投与1時間後の咳発生回数(post値)から、下記計算式により算出した咳嗽抑制率として表した。

$$\text{咳嗽抑制率 (\%)} = (\text{pre値} - \text{post値}) / \text{pre値} \times 100$$

【0458】

また、被験化合物の鎮咳作用が中枢性の作用か末梢性の作用かを確かめるため、被験化合物投与15分前にメチセルガイド(3 mg/kg)を腹腔内投与し、被験化合物の鎮咳作用に与える影響を調べた。

中枢性鎮咳薬の作用発現にシナプス後膜のセロトニン受容体(5-HT_{1A})の活性化が関与することが報告されており(Nippon Yakurigaku Zasshi, 111(6), p345(1998))、中枢性鎮咳作用は、セロトニン受容体拮抗剤であるメチセルガイドによって消失または減弱することが知られていることから、この影響の有無で、中枢性か末梢性かがわかる。

【0459】

(結 果)

【表 1】

被験化合物 (30mg/kg)	咳嗽抑制率(A)	メチセルガイド前処置		作用機序
		咳嗽抑制率(B)	鎮咳作用の残存率(%)	
製造例 2	56.7	nt	—	—
製造例 3	69.6	68.8	98.9	末梢性
製造例 34	63.0	nt	—	—
モグイスティン	59.5	67.0	112.6	末梢性

$$\text{残存率(\%)} = \text{咳嗽抑制率(B)} / \text{咳嗽抑制率(A)} \times 100$$

【0460】

30mg/kgの経口投与で3種類の被験化合物（製造例2、3、34）は鎮咳作用を示した。

また、製造例3の化合物はメチセルガイドで前処置したモルモットに対しても鎮咳作用を示した（鎮咳作用の残存率は98.9%）。従って、モグイスティンと同様の末梢性の鎮咳作用を有する可能性が示された。

【0461】

試験例 2

カプサイシン誘発咳嗽モデルを用いた鎮咳作用の確認試験（2）：

試験例1と同様の方法で、投与量10mg/kgの被験化合物の鎮咳作用を調べた。作用機序については、メチセルガイドで前処置したモルモットに対する鎮咳作用の残存率が70%以上の被験化合物を末梢性鎮咳作用と判定した。

対照として中枢性鎮咳薬であるジヒドロコデインを用いた。

【0462】

(結 果)

【表 2】

被験化合物 (10mg/kg)	咳嗽抑制率(%)	メチセルガイド前処置	
		鎮咳作用の残存率(%)	作用機序
製造例102	69.2	nt	—
製造例 22	53.5	nt	—
製造例 48	67.6	121.4	末梢性
製造例 47	86.5	77.7	末梢性
製造例 49	56.0	94.2	末梢性
製造例 52	71.5	98.9	末梢性
製造例 54	62.7	102.1	末梢性
製造例 55	44.5	nt	—
製造例 59	65.7	99.1	末梢性
製造例 79	69.8	87.2	末梢性
製造例 80	63.3	80.6	末梢性
製造例 93	82.1	86.5	末梢性
製造例 94	74.6	70.2	末梢性
製造例 83	76.4	nt	—
製造例 85	83.5	75.8	末梢性
製造例 87	71.5	nt	—
製造例 97	66.5	34.9	中枢性
製造例 99	66.8	80.1	末梢性
製造例 72	71.3	51.6	中枢性
製造例 68	64.4	nt	—
製造例 77	62.8	93.8	末梢性
製造例116	46.9	nt	—
製造例117	68.8	76.7	末梢性
製造例119	61.9	69.5	中枢性
製造例120	64.5	nt	—
製造例125	62.2	65.9	中枢性
製造例127	82.1	72.4	末梢性
製造例129	73.3	67.9	中枢性
製造例132	67.6	nt	—
製造例136	71.9	nt	—
ジヒドロコデイン	65.6	24.5	中枢性
対照(媒体)	28.7	—	—

【0463】

殆どの被験化合物が10mg/kgの経口投与でジヒドロコデインと同等以上の鎮咳作用を示した。また、約半数の15化合物が末梢性の鎮咳作用を有する可能性を示した。

【0464】

試験例 3

カプサイシン誘発咳嗽モデルを用いた鎮咳作用の確認試験(3):

試験例1と同様の方法で、投与量 3 mg/kg の被験化合物の鎮咳作用を調べた。

対照として中枢性鎮咳薬であるジヒドロコデインを用いた。

【0465】

(結果)

【表3】

被験化合物 (3mg/kg)	咳嗽抑制率(%)
製造例 48	59.6
製造例 47	57.8
製造例 52	77.5
製造例 54	56.4
製造例 93	62.7
製造例 94	57.5
製造例 85	59.1
ジヒドロコデイン	52.4
対照(媒体)	28.7

【0466】

試験例2で末梢性の鎮咳作用を示した7個の被験化合物は、3 mg/kg の経口投与でジヒドロコデインと同等以上の鎮咳作用を示した。

【0467】

【発明の効果】

本発明化合物は、優れた鎮咳作用を有するものであり、その中には末梢性の鎮咳作用を有するものが存在する。従って、これら化合物は既存の中枢性鎮咳薬と異なる作用メカニズムを有し、中枢性の副作用がほとんど無い優れた鎮咳薬として使用できるものである。

【0468】

このような化合物を有効成分とする本発明の鎮咳薬は、咳を伴う多くの疾患、

例えば、感冒、気管支炎、肺炎、喘息、上気道炎、胸膜炎、百日咳等の呼吸器疾患の際の咳嗽の抑制や緩和に有利に使用できるものである。

以 上

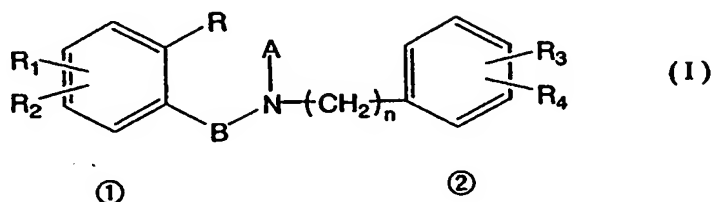
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 鎮咳作用を有する化合物、特に末梢性鎮咳作用を有する新しい化合物を提供すること。

【解決手段】 次式 (I)

【化 1】



(Aは、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ピリジルアルキル、ピリジノキシドールアルキル、キノリルアルキル、インドリルアルキル、ピロリジルアルキル、フリルアルキル、チエニルアルキル、ピロリルアルキル、イミダゾリルアルキル、ピラゾリルアルキル、チアゾリルアルキル、アミノカルボニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシベンジルを示し、Rは保護されていても良い水酸基を示すか、AとRが一緒になって酸素原子を含む6または7員環を形成し、Bは、カルボニルまたはスルホニルを示し、R₁およびR₂は、水素原子、アルコキシ、ベンジルオキシ、ハロゲン原子、アルキル、水酸基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ、カルボキシアルキルオキシを示し、R₃およびR₄は、それぞれ独立して水素原子、アルコキシ、ベンジルオキシ、ハロゲン原子、アルキル、水酸基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ、カルボキシアルキルオキシ、シアノアルキルオキシ、アミノスルホニル、ヒドロキシアルキルオキシ、アミノカルボニルアルキルオキシを示すか、これらが一緒になってアルキレンジオキシを示し、nは1または2の数を意味する)で表される化合物またはその塩を有効成分として含有する鎮咳薬。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 2 7 5 7 5 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 3 6 6 5]

1. 変更年月日

1 9 9 5 年 9 月 2 5 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区日本橋 3 丁目 4 番 1 0 号

氏 名

株式会社ツムラ